

Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten

ZWEITE AUFLAGE

Vollig neu bearbeitet von F Bertram, Hamburg M Boszörményi, Paris
G W Daugherty, Rochester (Minn) P Fallot, Saclay K Fehly, Frankfurt/M J Fellig
Cambridge (Mass) B Hess, Heidelberg C v Holt, Hamburg H Hungerland, Gießen
J Kühnau, Hamburg H C Moll, Rochester (Minn) M Polycove, Berkeley (Calif)
M Stefani, Boston (Mass) J Waldenstrom, Malmö N Zollner, München

Herausgegeben von

NEPOMUK ZÖLLNER

Privatdozent für Innere Medizin, München

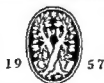
Mit einem Geleitwort von

S J THANNHAUSER

Boston (Mass)

Mit 230 Abbildungen und 124 Tabellen

Unverf. u. d. - bezogen & no Exemplar
Review copy - not for sale



GEORG THIEME VERLAG · STUTTGART

Alle Rechte insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen vorbehalten
© Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957 Printed in Germany
Druck und Einband R. Oldenbourg Graphische Betriebe GmbH München

ZUM GELEIT

Der Beginn der Musik war der Rhythmus

Der Anfang der Forschung war die schöpferische Idee

Die erste Auflage dieses Buches (1929) war zu einer Zeit geschrieben, in der eine Epoche der biochemischen Forschung ihr Ziel, die Erkennung der einzelnen Bestandteile der organischen Materie, zum größten Teil erreicht hatte. Mit berechtigtem Stolz liette man die vielen Mosaiksteine, welche das Bild der organischen Natur formen richtig gesetzt. Es war gelungen, durch Synthese im Reagenzglas die natürlichen Bausteine nachzubilden.

Das festgefügte Bild dieses Mosaiks begann in der jüngsten Epoche der biochemischen Forschung plötzlich lebendig zu werden und sich zu bewegen. Angeregt durch die grundlegenden Methoden und Erkenntnisse OTTO WARBURG, begann in den letzten dreißig Jahren in allen Teilen der Welt die Erforschung des Mechanismus der enzymatischen Reaktionen.

Der Mechanismus der Oxydation und Reduktion im Stoffwechsel wurde aufgeklärt. Die chemische Struktur der verschiedenen Coenzyme, ihre Aufgaben im Ana- und Katabolismus im intermediären Stoffwechsel wurden entdeckt. Mit Hilfe von Isotopen gelang es den Forschern, speziell in den Laboratorien der USA, viele Zwischenreaktionen des Auf- und Abbaues der Materie im Zellstoffwechsel aufzuzeigen. Die Dynamik des intermediären Stoffwechsels, früher meistens eine rhetorische Phrase, wurde dem Experimente zugänglich. Durch die Produktivität dieser Forschung wurde es unumerschweriger, die Literatur der Teilgebiete kritisch zu beurteilen. Aus diesem Grunde habe ich es nicht gewagt, eine neue Auflage des Stoffwechselbuches, das dem Arzt ein Führer und Ratgeber sein soll, allein zu schreiben.

Es ist mir eine besondere Genugtuung, daß mein früherer Mitarbeiter und Freund DR. ALFRED ZOLLNER es unternommen hat, Autoren verschiedener Länder, erfahren in den Teilgebieten, zu veranlassen, mit ihm das alte Buch neu erstehen zu lassen. Ich selbst habe mich mit keinem Kapitel beteiligt, da eine neue, jüngere Generation zu Worte kommen sollte. Es ist den einzelnen Autoren voll und ganz gelungen, die alte und neue Literatur kritisch dem Leser zu unterbreiten. Die Ärzte werden veranlaßt, alte Anschauungen zu revidieren und sich eine eigene Meinung zu bilden. Es wird an vielen Stellen des Buches versucht, komplizierte Vorgänge des Stoffwechsels dem Verständnis näherzubringen. Der Arzt ist leider sehr oft einer Art intellektueller Unehrlichkeit ausgesetzt, indem Vorgänge im Organismus nicht mit einem neuen Namen belegt werden, ohne daß ein tieferes Verständnis für den Mechanismus dieser Vorgänge vermittelt wird. Es war und ist die Aufgabe dieses Buches, aufzuklären und naturwissenschaftliches Denken in den Mittelpunkt ärztlichen Handelns zu stellen.

Der Wissenschaftler ist stolz, daß er so viel gelernt hat.
Der Weise ist demütig, daß er nicht mehr lernen konnte.

(Erzählers ist nach WILLI M. C. APPEL)

Boston, Januar 1957

S. J. FRANKHAUSEN

Vorwort

Der ersten Auflage des Thannhauserschen Lehrbuches des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten (1929) konnte nach 1933 zum Glück keine zweite folgen. Erst einige Jahre nach Ende des letzten Krieges wurde eine Neubearbeitung geplant. Es erwies sich, daß ein Einzelner das gesamte Gebiet des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten heute nicht mehr mit der für ein Lehrbuch notwendigen Gründlichkeit bearbeiten kann. Glücklicherweise gelang es, bedeutende Sachkenner, die meisten von ihnen Freunde oder Schüler Thannhausers, für die Neubearbeitung zu gewinnen. Die Übersetzung fremdsprachlicher Kapitel habe ich zusammen mit meinen Mitarbeitern DR. GERTRUD BRAUN, DR. STEFAN ERNST, DR. ERWIN KUNIG und ELISABETH ROTHENMUND selbst besorgt. Ich hoffe, daß dies der Art des Buches zugute gekommen ist.

Es gibt viele Möglichkeiten, ein Stoffwechselkapitel zu schreiben, und so war zu befürchten, daß die Originalität der Einzelnen eine Schwäche des Buches im gesamten verursachen würde. Es zeigte sich indes, daß durch die Zusammenordnung von Darstellungen, die alle auf das Wesentliche ihres Gebietes zielen, wie von selbst ein geschlossenes Ganzes entsteht. Weist das neue Buch wegen der Vielzahl der Autoren auch nicht mehr die einheitliche Konzeption der ersten Auflage auf, so bietet es dafür ein aufschlußreiches Beispiel für das Gemeinsame der Grundgedanke an den Manifestationen wissenschaftlichen Forschens.

Bei der Planung des Buches wurde versucht, nicht nur die einzelnen Stoffwechselkrankheiten zu berücksichtigen, sondern auch alle anderen Stoffwechselstörungen, die in der Klinik beobachtet werden. Die Einteilung der Kapitel geht konsequent von den Stoffwechselsystemen aus. Deshalb werden z. B. die Mangelzustände an den Vitaminen Nicotin, Riboflavin und Aneurin bei den biologischen Oxydationen und nicht in einem Avitaminosenkapitel, das doch keinen inneren Zusammenhang haben konnte, geschildert.

Grundlage der Rechtschreibung der naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter war das Buch von HERBERT JANSEN. Woher für die JANSEN keine Vorschrift gibt, wurden nach dem Medizinischen Wörterbuch von VOLKMANNS geschrieben, gelegentlich habe ich mir erlaubt, die Schreibweise an JANSEN anzugleichen. Die Rechtschreibung wissenschaftlicher Ausdrücke nach DUDEN ist zu volkstümlich (so schreibt er Kalzium statt Calcium vor), eine etymologische Schreibweise ist un durchführbar, will man nicht Kysten anstelle von Cysten schreiben. EDUARD MEYER hat zu einem ähnlichen Problem der Rechtschreibung in seiner Geschichte des Altertums bemerkt: „Da habe ich keinen anderen Ausweg gesehen, als ganz prinzipiell es zu verfahren.“

Es war selbstverständlich, allen Kapiteln Literaturverzeichnisse anzugliedern, es wäre erfreulich, wenn diese Verzeichnisse — die beim Umfang der heutigen Literatur nicht mehr vollständig sein können — die Lust zu den Quellen vorzudringen wecken würden. In einer eigenen Liste wurden die für den Stoffwechsel wichtigen Arzneimittel unter ihrer wissenschaftlichen Bezeichnung und Präparatenamen gegenübergestellt. Im Text wurden ausschließlich die wissenschaftlichen Bezeichnungen verwendet.

Die von mir selbst verfaßten Kapitel entsprechen weitgehend dem Arbeitsgebiet des *Thannhauserschen Kreises in Boston* dem ich einige Jahre angehören durfte. Herr Dr. THANNHAUSER war so freundlich mir die Verwendung seiner eigenen Formulierungen aus der ersten Auflage zu erlauben. In der historischen Einleitung habe ich von dieser Erlaubnis reichlich Gebrauch gemacht. Darüber hinaus hat Herr Dr. THANNHAUSER alle meine Beiträge gelesen. Für seine anregenden und belehrenden Diskussionen die auch wenn wir in manchen Punkten zu keiner Einigung kommen konnten meine Darstellungen stark beeinflußt haben bin ich ihm zu tiefem Dank verpflichtet.

Es ist mir eine angenehme Pflicht meinem Chef Herrn Professor Dr. WALTER SEITZ für das Verständnis zu danken mit dem er meine Bemühungen beobachtet hat und für sein Entgegenkommen mich vom klinischen Dienst zeitweise weitgehend zu befreien. Ein besonderer Dank gilt meiner Mitarbeiterin ELISABETH ROTHMUND die mir viel Arbeit abnahm. Freunden und Kollegen bin ich für Geduld Meiningsverschiedenheit und Zusammenarbeit dankbar.

In Deutschland wird in den letzten Jahren viel von einer *Krise der Schulmedizin* gesprochen. Es handelt sich aber nicht um eine Krise der Schulmedizin sondern um einen Mangel an Menschen die sich die Kenntnisse der Schulmedizin tatsächlich erwerben um sich ihrer dann in rechter Weise zu bedienen. Nicht die Medizin ist zu reformieren bessere menschliche Bildung ist zu erstreben. Man darf glaube ich ruhig feststellen daß die Großen der Schulmedizin auch große Ärzte waren und sind. Einen der ihnen versuchen wir dadurch zu ehren daß wir das von ihm zuerst geschriebene Lehrbuch unter seinem Namen fortführen. Eine noch edlere Ehrung wurde uns aber gelingen wenn wir seinem menschlichen und ärztlichen Vorbild nachkommen konnten dem Vorbild eines Geistes der — ich zitiere MARTINI — den Willen zum Glück mit viel Gute und viel Lebensweisheit vereint.

München März 1957

NEFOMILK / CLINER

Mitarbeiter

DR FERDINAND BERTRAM

apl. Professor für Innere Medizin an der Universität Hamburg, Chefarzt der II. Medizinischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek, Hamburg

DR MARTA BOSZORJENYI

Attachée de Recherches à l'Institut National d'Hygiène Paris

GUY W. DAUGHERTY MD

Section of Medicine Mayo Clinic and Mayo Foundation Rochester Minnesota

DR PIERRE FALLOT

Chef Adjoint du Service de Biologie au Commissariat à l'Energie Atomique Saclay Seine et Oise France

DR KURT FELIX

Professor für Physiologie und Physiologische Chemie an der Universität Frankfurt a. Main, Direktor des Institutes für Vegetative Physiologie der Universität Frankfurt a. Main

DR JOSEF FELLIG

Research Associate in Biochemistry Division of Biochemistry Department of Biology Massachusetts Institute of Technology Cambridge Massachusetts

DR BENNO HESS

wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg

DR CLAUD VON HOLT

Privatdozent für Physiologische Chemie an der Universität Hamburg, wissenschaftlicher Assistent am Institut für Physiologische Chemie der Universität Hamburg

DR HEINZ HUNGERLAND

Professor für Kinderheilkunde an der Universität Gießen, Direktor der Kinderklinik der Universität Gießen

DR JOACHIM KUNAU

Professor für Physiologische Chemie an der Universität Hamburg, Direktor des Instituts für Physiologische Chemie an der Universität Hamburg

DR HANNS C. MOLL

Fellow in Medicine Mayo Foundation Rochester Minnesota

MYRON POLLICOVE MD

Research Associate and Research Hematologist Donner Laboratory and Donner Pavilion University of California Berkeley California

MARIO STEFANINI MD

Associate Professor of Medicine Tufts University School of Medicine, Director of Research Laboratory and Hematologist St. Elizabeth's Hospital, Established in a significant American Heart Association Boston Massachusetts

DR JAN WALDENSTROM

Professor für Innere Medizin an der Universität Lund, Direktor der Medizinischen Klinik des Malmö Allmänna Sjukhus Malmö

DR NEFOMUK ZOLLNER

Privatdozent für Innere Medizin an der Universität München, wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität München

INHALTSVERZEICHNIS

Gesamtstoffwechsel	NEPOMUK ZOLLNER	1
Geschichte der Stoffwechselforschung		3
Physiologie des Gesamtstoffwechsels		10
Einleitung		10
Beziehung zwischen Gesamtstoffwechsel und Energieumsatz		11
Berechnung der Brennwarmlen		12
Respiratorischer Quotient und Berechnung des Gesamtstoffwechsels		16
Überfuhrbarkeit der Nahrungsmittel ineinander		18
Grundsätzliches über Stoffwechselbilanzen		20
Bedeutung der Stoffwechselendprodukte und ihrer Ausscheidung für die Messung des Energiewechsels		21
Messung des Gesamtstoffwechsels		24
Grundumsatz		27
Normalwerte des Grundumsatzes		27
Beeinflussung des Grundumsatzes		36
Regelung der Körpertemperatur		38
Wärmeabgabe		39
Wärmebildung		42
Zentren der Wärmeregulation		44
Fieber		46
Krankheiten durch Kälte und Hitze		47
Bemerkungen über Ernährung		51
Fettsucht		57
Definition und Bestimmung		57
Pathogenese der Fettsucht		60
Stoffwechsel bei Fettsucht und experimenteller Fettsucht		68
Sonderformen der Fettleibigkeit		71
Klinik der Fettsucht		72
Therapie der Fettsucht		74
Magersucht		77
Definition		77
Pathogenese der Magersucht		77
Klinik der Magersucht		78
Sonderformen der Magersucht		80
Therapie der Magersucht		83
Zwischenstoffwechsel	BENNO HESS	83
Biologische Oxydation		91
Mechanismus der biologischen Oxydation		92
Mechanismus der energetischen Kopplung		100
Regulation der biologischen Oxydation		105
Hormonelle Regulation der Zellatmung		108

Allgemeine Maßnahmen bei Zuckerkranken	355
Wertlose „Antidiabetica“	357
Diabetes mellitus im Kindesalter	357
Prognose und Prophylaxe des Diabetes mellitus	359
Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus	361
Spontanhypoglykämie	361
Hyperinsulinismus	363
Glykogenspeicherkrankheiten	365
Hepatorenale Glykogenose (von Gierke'sche Krankheit)	365
Seltene Glykogenosen	367
Stoffwechsel der Eiweiße und Aminosäuren	373
Theoretischer Teil KURT FELIX	373
Stickstoffbilanz	375
Stickstoffgleichgewicht	375
Biologische Wertigkeit der Eiweißkörper	378
Stickstoffgleichgewicht durch Aminosäurengemische	382
Negative Stickstoffbilanz	383
Verdauung der Nahrungsproteine	383
Abbau im Magendarmkanal	383
Resorption der Eiweißverdauungsprodukte	385
Freie Aminosäuren in den Geweben	387
Synthese und Stoffwechsel der Organeiweiße	390
Einbau und Austausch der Aminosäuren	390
Mechanismus der Protein- und Peptidsynthese	396
Einfache Peptidsynthesen	397
Vom Peptid zum Eiweiß	399
Umformung der Eiweißkörper	403
Abbau und Synthese der Aminosäuren	404
Desaminierung	404
Umaminierung (Transaminierung)	406
Harnstoffbildung	409
Schicksal des stickstofffreien Restes der Aminosäuren	417
Decarboxylierung der Aminosäuren	413
Die einzelnen Aminosäuren und ihre wichtigsten Reaktionen	414
Alanin	414
Glycin	414
Serin	415
Threonin	416
Valin	416
Leucin	417
Isoleucin	418
Cystein und Cystin	418

Methionin	420
Transmethylierungen und andere Reaktionen der Methylgruppe	422
Asparaginsäure	424
Glutaminsäure	425
Prolin	425
Oxyprolin	426
Histidin	426
Arginin	429
Ornithin	431
Lysin	432
Phenylalanin	434
Tyrosin	434
Tyrosinose	437
Leberfunktionsprüfung mit p-Oxyphenylbrenztraubensäure	437
Bildung von Adrenalin und braunen Pigmenten	438
Tryptophan	440
Ausscheidung der Aminosäuren im Harn	442

Methodische Hinweise zur Bestimmung der Aminosäuren	445
---	-----

Klinischer Teil <i>IAN WALDENSTROM</i>	453
--	-----

Plasmaproteine	455
Methoden	455
Genetisch bedingte Störungen des Eiweißstoffwechsels	456
Verteilerfunktion der Bluteiweißkörper	460
Serumalbumin	478
Hyperglobulinämien	471
Myelom	499
Macroglobuline und Kryoglobuline	482
Probleme des Eiweißstoffwechsels	483

Störungen im Aminosäurenstoffwechsel	486
--------------------------------------	-----

Stoffwechsel der Mucopolysaccharide <i>JOSEF FELLIC</i>	497
---	-----

Hyaluronsäure	499
Vorkommen Darstellung und Konstitution	499
Biosynthese	500
Hyaluronidase	501
Physiologie und Pathologie	503

Chondroitinschwefelsäure	504
Vorkommen Darstellung und Konstitution	504
Biosynthese	505

Heparin	50
Vorkommen Darstellung und Konstitution	507
Biosynthese	508
Physiologie	508

Mucopolysaccharide verschiedenen Ursprungs	508
--	-----

Nucleinstoffwechsel НЕПОМЛА ЗОЛЛНЕР	511
Einleitung	513
Chemie der Nucleinsäuren	515
Chemie der Purine und Pyrimidine	515
Chemie der Nucleoside	518
Chemie der Nucleotide	520
Struktur der Ribonucleinsäure	522
Struktur der Deoxyribonucleinsäure	529
Physiologie der Nucleinsäuren	531
Biosynthese der Purine Pyrimidine und Pentosen	531
B Vitamine und Nucleinsynthese	532
Bildung der Nucleoside Nucleotide und Nucleinsäuren	535
Abbau der Nucleinsäuren	538
Biologische Bedeutung der Nucleinsäuren	543
Pathologische Physiologie des Nucleinstoffwechsels	544
Stoffwechsel der Harnsäure	544
Gicht	552
Historisches	552
Pathologische Anatomie der Gicht	553
Pathogenese der Gicht	55
Gichtanfall	563
Chronische Gicht	566
Komplikationen Folgeerkrankheiten und atypische Gichtformen	56
Konstitutionelle Faktoren	569
Sekundäre Gicht	569
Diagnose und Differentialdiagnose	570
Behandlung der Gicht	573
Stoffwechsel der Neutralfette und Fettsäuren НЕПОМУК ЗОЛЛНЕР	581
Chemie der Fette und Fettsäuren	583
Normale und pathologische Physiologie der Fette und Fettsäuren	588
Normale Resorption	588
Störungen der Fettresorption	590
Verhalten der Fette im Plasma	595
Hyperlipämie	597
Hyperlipämische Xanthomatosen	600
Abbau und Aufbau der Neutralfette und Fettsäuren	602
Lipidstoffwechsel НЕПОМУК ЗОЛЛНЕР	609
Chemie der Lipide	613
Chemie der Glycerinlipide (Glycerinphosphatide)	613
Chemie der Inositolipide	617
Chemie der Sphingosinlipide	618
Plasmalipide	621

Normaler Stoffwechsel der Lipide	626
Stoffwechsel der Glycerinlipide (Glycerinphosphatide)	626
Funktionen der Glycerinphosphatide	629
Stoffwechsel der Inositolipide	631
Stoffwechsel der Sphingolipide	631
Pathologie und Klinik der Lipide	635
Pathologische Physiologie der Glycerinphosphatide	635
Pathologische Physiologie der Sphingolipide	638
Gauchersche Krankheit	638
Niemann Pick'sche Krankheit	641
Gangliosidosen	641
Stoffwechsel der Steroide und Carotinoide NEFOMUK ZÖLLNER	642
Chemie der Steroide	644
Stereochemie	649
Chemie der Sterine	651
Chemie der Hormonsteroidhormone	653
Chemie der Corticoide	654
Chemie der therapeutisch wichtigen Steroide	655
Chemie der Carotinoide	656
Stoffwechsel der Steroide	658
Cholesterinstoffwechsel	658
Familiäre idiopathische hypercholesterinämische Xanthomatose	666
Sekundäre Hypercholesterinämien	670
Plasmalipide, Atheromatose und Arteriosklerose	671
Schüller-Christiansche Krankheit	677
Stoffwechsel der Steroidhormone	680
Stoffwechsel des Vitamins D	684
Stoffwechsel der Digitaliskörper	685
Stoffwechsel der Carotinoide	688
Stoffwechsel der Gallensäuren PIERRE FALLOT	693
Chemie der Gallensäuren	695
Bemerkungen zur Isomerie	695
Wichtige Gallensäuren	697
Gallensäuren der Menschengalle	698
Bestimmung der Konstitution der Gallensäuren	699
Abkömmlinge der Gallensäuren	701
Darstellung der Gallensäuren	701
Eigenschaften und Bestimmungsmethoden der Gallensäuren	702
Physikalische Eigenschaften	702
Chemische Eigenschaften und Bestimmungsmethoden	705
Biosynthese der Gallensäuren	706
Bildung des Grundskelettes	706
Konjugation der Gallensäuren	707
Bildungsort der Gallensäuren	708
Beeinflussung der Gallenabscheidung	710

Kreislauf und physiologische Rolle der Gallensauren	710
Abbau der Gallensauren	713
Pathologische Physiologie der Gallensalze und ihre klinische Bedeutung	714
Stoffwechsel der Blut- und Gallenfarbstoffe PIERRE FALLOT	723
Konstitution der Porphyrine	725
Nomenklatur der Porphyrine	725
Protoporphyrin	728
Deuteroporphyrin IX	731
Uroporphyrine I und III	731
Coproporphyrine I und III	732
Konstitution des Hamoglobins	732
Ham	732
Globin	733
Konstitution der mit dem Hamoglobin und dem Hamatin verwandten Farbstoffe	734
Farbstoffe mit nativem Globin	734
Farbstoffe mit denaturiertem Globin oder stickstoffhaltigen Basen	735
Molekularer Aufbau der Porphyrine und des Hamoglobins	
	MARTA BOSZORMENYI 736
Porphin	736
Ham	737
Hamoglobin	738
Konstitution der Gallenfarbstoffe	742
Nomenklatur der Gallenfarbstoffe	742
Bilirubin	743
Biliverdin	745
Mesobilirubinogen und Urobilin	745
Stercobilinogen und Stercobilin	746
D Urobilin	747
Dipyrrolderivate	747
Porphobilinogen und Aminolaevulininsäure	748
Eigenschaften und Bestimmung der Porphyrine	748
Eigenschaften der Porphyrine	748
Isolierung und Bestimmung der Porphyrine	749
Eigenschaften und Bestimmung des Hamoglobins und verwandter Farbstoffe	750
Eigenschaften der Hamoglobine	750
Bestimmung des Hamoglobins	752
Eigenschaften und Bestimmung der Gallenfarbstoffe	753
Eigenschaften der Gallenfarbstoffe	753
Nachweis und Bestimmung der Tetrapyrrolfarbstoffe	753
Umwandlung von Hamoglobin in Gallenfarbstoffe in vitro	757
Verdohamochrom	757
Choleglobin	759
Biosynthese des Hamoglobins	760
Biosynthese des Protoporphyrins	760

Biosynthese des Hams des Globins und die Veremigung zu Hämoglobin	767
Cytochemie der Biosynthese des Hämoglobins	768
Faktoren welche die Hämoglobinsynthese begünstigen	768
Stoffwechsel der Porphyrine und Blutfarbstoffe	769
Stoffwechsel der Porphyrine	769
Stoffwechsel und physiologische Funktionen des Hämoglobins	770
Hämoglobinabbau und Biosynthese der Gallenfarbstoffe	773
Physiologischer Erythrocytenabbau	773
Bilirubinogenese	775
Stoffwechsel der Gallenfarbstoffe und ihrer Chromogene	777
Kreislauf und Ausscheidung des Bilirubins	777
Bilirubinabbau und Stercobilinogenbildung	778
Bildung von Mesobilirubinogen (Mesobilan, Urobilinogen)	779
Kreislauf und Ausscheidung der Chromogene	780
Abbau der Chromogene	782
Krankheiten des Hämoglobinstoffwechsels	783
Stoffwechselstörungen im Zusammenhang mit der Hämoglobinsynthese	783
Krankheiten im Zusammenhang mit der Protoporphyrinsynthese	
Die Porphyrrien	783
Symptomatische Porphyrinurien	788
Krankheiten im Zusammenhang mit der Biosynthese des Globins	790
Krankheiten des Hämoglobinstoffwechsels im Erythrocyten	794
Krankheiten im Zusammenhang mit dem Hämoglobinabbau	796
Krankheiten des Stoffwechsels der Gallenfarbstoffe	799
Krankheiten des Stoffwechsels der Chromogene und ihrer Farbstoffe	800
Krankheiten des Bilirubinstoffwechsels	800
Blutgerinnung MARIO STEFANI	811
Primäre Gerinnungsfaktoren	813
Ablauf des Blutgerinnungsvorganges	820
Bildung von Thromboplastin	820
Bildung von Thrombin	821
Bildung von Fibrin	823
Blutgerinnung als autokatalytischer Vorgang	823
Blutgerinnungshemmende Mechanismen	824
Fibrinolyse	824
Retraktion	826
Versagen der Blutgerinnung	826
Stoffwechsel der Gerinnungsfaktoren	831
Schlußwort	833
Eisenstoffwechsel MYRON POLLACOE	835
Funktionen, Verteilung und Eigenschaften der Eisenverbindungen im menschlichen Körper	837
Hämverbindungen	838
Eisenverbindungen ohne Häm	838

Gesamteisenbedarf des Körpers	839
Eisenresorption	840
Regulierung des Plasmaeisens	842
Verhalten des Eisens im Körper	843
Normale Verhältnisse	843
Eisenmangelanämie	847
Hämochromatose	849
Myeloische Metaplasie mit Myelofibrose	850
Hereditäre Sphärocytose (Idiopathischer hämolytischer Ikterus)	851
Chronische myeloische Leukämie mit Anämie	852
Chronische lymphatische Leukämie mit Anämie	853
Perniziöse Anämie	853
Aplastische Anämie	854
Hämorrhagische Lunge	855
Klinik des Eisenstoffwechsels	856
Eisenmangel	856
Eisenüberschuß	858
Rückblick	860
Calcium- und Phosphatstoffwechsel HEINZ HUNGERLAND	863
Calciumstoffwechsel	865
Calciumresorption	866
Ausscheidung des Calciums	868
Calciumbilanz	869
Verteilung des Calciums im Organismus	870
Biologische Wirkung des ionisierten Calciums	871
Phosphatstoffwechsel	872
Phosphorgehalt der Nahrungsmittel	872
Phosphatresorption	873
Ausscheidung des Phosphates	874
Phosphatbilanz	876
Verteilung der Phosphate im Organismus	876
Phosphaturie	878
Regulation des Calcium und Phosphatstoffwechsels	880
Blutcalcium und Blutzusammensetzung	880
Regulation des Calciumstoffwechsels im Gewebe und in der Zelle	882
Knochenbildung und Mineralstoffwechsel im Knochen	883
Bedeutung und Eigenschaften des Vitamins D (antirachitisches Vitamin)	884
Physiologie des Vitamins D	885
Wirkung des Vitamins D auf den Calcium und Phosphatstoffwechsel	886
Vitamin D und Parathormon	887
Vitamin D Bedarf	887
Vitamin D Gehalt der Nahrung	888
Klinik der Störungen des Calcium und Phosphatstoffwechsels	888
Hyperparathyreoidismus	890
Renal bedingte Störungen des Calcium und Phosphathaushalts	896
Hypercalcämien mit und ohne renale Störungen	899
Hypoparathyreoidismus und Zustände mit Hyp calcämie	902

Krampfkrankheiten mit Störungen des Calciumhaushaltes ohne Hypoparathyroidismus	903
Rachitis	908
Prophylaxe und Behandlung der Vitamin III Mangelzustände	911
Sparachitis und Osteomalacie	912
Osteoporose	912
D Hypervitaminose	912
Calcium und Phosphatstoffwechsel der Zähne	913
Pathologische Verkalkung	914
Magnesiumstoffwechsel	916
Physiologische Bedeutung des Magnesiums	916
Resorption und Ausscheidung des Magnesiums und Magnesiumbedarf	917
Anhang Stoffwechsel von Blei und Radium	918

Stoffwechsel des Wassers und der Elektrolyte

HANS C MOLL UND GUY W DAUGHNEY 921

Einleitung	923
Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten	923
Methoden zur Bestimmung des Volumens der verschiedenen Flüssigkeitsabteilungen und der Elektrolyte	927
Plasma Erythrocyten und Blutvolumen	928
Gesamtkörperwasser extracelluläre und intracelluläre Flüssigkeit	928
Elektrolytaustausch	929
Physiologie der Körperflüssigkeiten und der Elektrolyte	930
Wasser	930
Natrium	933
Kalium	935
Chlorid	939
Bicarbonat	940
Regulation des Saure Basen Gleichgewichtes der Körperflüssigkeiten	942
Endokrine Faktoren in der Regelung des Wasser und Elektrolythaushaltes	949
Pathologie des Wasser und Elektrolytstoffwechsels	952
Dehydratation	952
Wasserintoxikation	954
Natriummangel	956
Pathologie des Kaliumstoffwechsels	961
Grundprobleme der Elektrolyttherapie	968
Elektrolytstörungen bei Nierenkrankheiten	970
Pathogenese des Nierenversagens	971
Pathologische Physiologie des Nierenversagens	973
Syndrome mit spezifischer Schädigung der Tubulusfunktion	979
Elektrolytstörungen bei der diabetischen Acidose	980
Ödem	983
Pathogenese der Ödembildung	983
Ödembehandlung	986
Elektrolyte und das versagende Herz	989
Präparateverzeichnis	997
Autorenregister	1009
Sachregister	1026

Verzeichnis der Abkürzungen

Die Abkürzungen der geläufigen physikalischen Maßeinheiten sind nicht aufgeführt

ADP	Adenosindiphosphorsäure	NMN	Nicotinsäureamidnucleotid
AIIG	Antihämophiles Globulin	NMR	Nebennierenrinde
AMP	Adenosinmonophosphorsäure	ox	oxydiert
APP	Aneurinpyrophosphat	~P	energiereiche Phosphatbindung
ATP	Adenosintriphosphorsäure	P	Orthophosphat (Orthophosphorsäure)
B	Base ein beliebiges Kation	PP	Pyrophosphat (Pyrophosphorsäure)
CDP	Cytidindiphosphorsäure	PRPP	Phosphoribosylpyrophosphat
CMP	Cytidinmonophosphorsäure	PTA	Plasma Thromboplastin Vorläufer
CoA	Coenzym A	PTC	Plasma Thromboplastin Komponente
CTP	Cytidintriphosphorsäure	PTF	Thromboplastischer Plasmafaktor
DNS	Deoxyribonucleinsäure	Q ₀	Sauerstoffverbrauch (mm ³ /mg Trockengewicht und Stunde)
ΔE ₀	Potentialdifferenz in Volt	Q _{ATP}	ATP Bildung unter Sauerstoff
ΔE ₀	Potentialdifferenz in Volt bei pH 7	Q _{ATP}	ATP Bildung unter Stickstoff
ΔF	Änderung der freien Energie	Q _M	Milchsäurebildung unter Stickstoff
ΔH	Wärmetonung bei konstantem Druck	red	reduziert
ΔU	Änderung der inneren Energie	RNS	Ribonucleinsäure
DH Cyclus	Dickens Horecker Cyclus	~S	energiereiche Schwefelbindung
DOCA	Deoxycorticosteronacetat	SF	Stabiler Faktor der Blutgerinnung
DPN+ bzw. DPN	Disphosphorpyridinnucleotid Coenzym I oxydierte Form	SPC	Serum Prothrombin Umwandlungs Accelerator
DPNH bzw. DPNH ₂	Disphosphorpyridinnucleotid Coenzym II reduzierte Form	StE	Stoffwechseleinheit
e	Elektron	STH	Somatotropes Hormon
E ₀	Normalpotential in Volt	TCC	Thromboplastische Zelluläre Komponente
EM Abbauweg	Embden Meyerhof Abbauweg	TAS	Änderung der Entropie
F	Faraday	TPC	Thromboplastische Plasma Komponente
FAD bzw. FAD	Flavinadenindinucleotid oxydierte Form	TPN+ bzw. TPN	Triphosphorpyridinnucleotid Coenzym II oxydierte Form
FADH bzw. FADH ₂	Flavinadenindinucleotid reduzierte Form	---	---
FMN	Flavinmononucleotid	UDP	Uridindiphosphorsäure
GDP	Guanosindiphosphorsäure	UDPG	Uridindiphosphatglucose
GMP	Guanosinmonophosphorsäure	UMP	Uridinmonophosphorsäure
GTP	Guanosintriphosphorsäure	Uridylsäure	Uridylsäure
HVL	Hypophysenvorderlappen	UTP	Uridintriphosphorsäure
IDP	Inosindiphosphorsäure		
IMP	Inosinmonophosphorsäure		
ITP	Inosintriphosphorsäure		
K _m	Michaeliskonstante		
LF	Labiler Faktor der Blutgerinnung		
mval	Milliäquivalent		
n	Zahl der Elektronen		

Gesamtstoffwechsel

Von

Vepomuk Zollner

Geschichte der Stoffwechselforschung

Das Wasser, das Feuer, die Luft und die Erde sind die Grundstoffe, aus denen man sich im klassischen Altertum die organische und anorganische Natur aufgebaut dachte. Der Mensch, das höchst organisierte Wesen der Natur, ist ebenfalls aus diesen Grundstoffen gebildet. Diesen Gedanken finden wir bereits bei HIPOKRATES (460 bis 364 v. Chr.) angedeutet, er gewinnt bei GALEN (131—200 n. Chr.) feste Gestalt. Die vier Galenischen Kardinalsäfte des Körpers versinnbildlichen die Eigenschaften der vier Naturelemente.

Das Blut ist feucht und warm wie die Luft, der Schleim ist feucht und kalt wie das Wasser, die gelbe Galle ist trocken und warm wie das Feuer, die schwarze Galle ist trocken und kalt wie die Erde. Sind diese Säfte im Körper richtig verteilt und gemischt, so ist der Körper gesund. Ist dies nicht der Fall, herrscht einer der Säfte in irgendeinem Teil des Organismus vor, so entsteht eine falsche Mischung, eine Dyskrasia. Die Dyskrasia ist die Ursache der Krankheit. Die alten Griechen wußten natürlich, daß der Körper, wie er sich dem forschenden Auge darbietet, aus Fleisch und Blut, Knochen, Organen und Haut besteht. Sie müssen aber irgendwie bereits erfahren haben, daß eine treffende Wertung des lebenden Körpers durch diese einfache anatomische Einteilung nicht erreicht werden kann, sondern daß andere, nicht ohne weiteres sichtbare Unterscheidungsmerkmale für die funktionelle Ordnung von ausschlaggebender Bedeutung sind. Diese Anschauungsweise der Krankheitsgenese ist die erste und reinste Form der Humoralpathologie. Aus dem fehlerhaften Wechsel der Säfte entsteht jede Krankheit. Im Wandel der Zeiten ist die Krankheitserkenntnis fortgeschritten. Aber der Grundgedanke GALENS, die „Dyskrasia“, ist gewissermaßen die klassische Deutung derjenigen Krankheiten, die wir heute als Stoffwechselerkrankheiten zusammenfassen.

Über die stofflichen Vorgänge innerhalb des Körpers, über den Zweck und die Umsätze der aufgenommenen Nahrung finden wir bei den Griechen und Römern keine realen Angaben. Die Philosophie suchte nach logischen Erklärungen, doch fehlten die experimentellen Voraussetzungen dazu. So blieb es bei Einzelbeobachtungen und Vorstellungen, und nahezu einmahl Jahrtausend begnügte man sich damit. Erst die Renaissance brachte wieder den Drang zur Erforschung der Probleme der Lebenserscheinungen, zunächst aber die Entwicklung der Anatomie. Die großartige Entwicklung, welche die Anatomie und in ihren Fußstapfen die Physiologie damals nahmen, drängte das uns heute beachtlich modern anmutende Dyskrasiekonzept in den Hintergrund. Jedoch war dies gut, denn die langsam einsetzende Erforschung des Stoffwechsels konnte nun, von allzu umfassenden Vorstellungen unbelastet, ihren experimentellen Weg gehen.

CAVENDISH beobachtete bereits, daß aus zwei Teilen „inflammable air“ und einem Teil „dephlogisticated air“ durch den elektrischen Funken Wasser entsteht. RUTHERFORD (1749—1819) endlich fand, daß in einem kleinen abgeschlossenen Raum, in dem eine Kerze bis zum Verlöschen gebrannt hat, Alkali „fixed air“ (das ist Kohlendioxyd) aufnimmt und eine beträchtliche Menge eines Gases zurückbleibt, das die Flamme sofort zum Erlöschen bringt. Er nannte dieses Gas „residual air“. Die Bezeichnung „residual air“ wurde später durch Stickstoff ersetzt. Die großen Entdeckungen waren gemacht und die ersten Schritte getan zur Erkenntnis von Naturvorgängen, deren genaueres Verständnis allerdings dem Genie LAVOISIER vorbehalten blieb. LAVOISIER (1743—1794) erkannte, daß Kohlendioxyd eine Verbindung von Kohle und Sauerstoff ist. Erhitzt man Quecksilberoxyd allein, so entsteht nur Sauerstoff (air respirable), Quecksilberoxyd mit Kohle gegluht, läßt Kohlendioxyd (BLACK [1729—1799] PRIESTLEY) entstehen.

LAVOISIER (1) schloß einen Sperling in eine Glasglocke ein und zeigte, daß aus der abgeschlossenen Atmosphäre Brennstoff, das ist Sauerstoff, verschwindet und dafür Kohlendioxyd entsteht. Ausgehend von dieser Erkenntnis, machten LAVOISIER und LAPLACE (2) im Jahre 1780 ihre für die Ernährungsphysiologie grundlegenden Untersuchungen. Die Forscher bestimmten die Menge Kohlendioxyd („air fixe“), welche ein Meerschweinchen in 10 Stunden produziert. Ein weiteres Meerschweinchen wurde die gleiche Zeit (10 Stunden) in ein von den Untersuchern konstruiertes Calorimeter gesetzt und die Menge Eis ermittelt, die in 10 Stunden geschmolzen wurde. Hierauf wurde festgestellt, wieviel Kohle beim Brennen die gleiche Menge Kohlendioxyd liefert wie das Meerschweinchen im 10 Stunden Versuch. Diese Kohlenmenge wurde im Calorimeter verbrannt und ebenfalls die geschmolzene Eismenge festgestellt. Im Tierversuch wurden 22½ Grains Kohlendioxyd erzeugt und dabei 13 Unzen Eis geschmolzen. Bei der Verbrennung der ermittelten Kohlenmenge wurden 22½ Grains Kohlendioxyd gebildet und 10½ Unzen Eis geschmolzen. LAVOISIER erkannte selbst, daß diesem Versuch Genauigkeitsfehler anhaften. Die Extremitäten der Meerschweinchen waren erfroren, das Respirationswasser wurde dem Schmelzwasser zugezählt, die Eistemperatur steigerte die Warmeildung im Tier. Trotzdem hielt LAVOISIER die Entscheidung seines Experimentes fest: „Die zartere Art der Wärme — animalische Wärme und Verbrennungswärme der Kohle — haben nahezu den gleichen Effekt. Wir können direkt, ohne Hypothese, schließen, daß die tierische Wärme zum größten Teil durch die Umwandlung von Sauerstoff (air pur) in Kohlendioxyd (air fixe) entsteht.“ Fast gleichzeitig zeigte CRAWFORD (1748—1795) in England, daß, gleichgültig ob in einem Wassercalorimeter eine Wachskerze oder Kohle brennt oder ein Meerschweinchen lebt, für eine bestimmte verbrannte Sauerstoffmenge die Temperatur des Wassers im Calorimeter um den gleichen Betrag ansteigt.

In weiteren Untersuchungen konnte LAVOISIER die Zusammensetzung von Wasser, Sauerstoff und Schwefelsäure aufklären und die Phlogistontheorie durch eine exakte experimentelle Darstellung in einer Schrift „Überlegungen über Phlogiston“ widerlegen. Trotzdem konnten die großen Chemiker jener Zeit, PRIESTLEY, CAVENDISH und SCHÖELE sich nicht von der Phlogistontheorie losreißen, nur BLACK bekannte sich zu den Anschauungen LAVOISIERs.

Den Höhepunkt des wissenschaftlichen Schaffens LAVOISIERs bilden die ersten Respirationsversuche, die er zusammen mit SEGLIN anstellte. SEGLIN gebührt das Verdienst, die zu den Respirationsversuchen nötige Gasanalyse als Methode ausgearbeitet zu haben. Die Apparate, welche LAVOISIER zu diesen Versuchen benutzte,

sind leider nicht beschrieben, wir besitzen nur Bilder, welche die Frau LAVOISIERS unter Beihilfe des berühmten Malers GÉRARD DAVID aus dem Gedächtnis nach dem Tode ihres Gatten anfertigte. Sie besitzen leider mehr künstlerischen als wissenschaftlichen Wert. Wenn auch die Versuchsanordnung nicht überliefert ist, die Versuchsergebnisse sind erhalten.

- 1 Die stündliche Sauerstoffmenge, die ein ruhender, fastender Mensch bei 26° aufnimmt beträgt 1210 Kubikzoll = 24 l
- 2 Bei einer Temperatur von 12° steigt der Sauerstoffverbrauch auf 13¼ Kubikzoll = 27 l
- 3 Die gleiche Versuchsanordnung, aber mit Nahrungsaufnahme, zeigt einen Sauerstoffverbrauch von 1800—1900 Kubikzoll = 36—38 l
- 4 Wird gleichzeitig körperliche Arbeit geleistet, so steigt die verbrauchte Sauerstoffmenge auf 3200—4600 Kubikzoll = 65—91 l

LAVOISIER fand so in seinen Versuchen, daß die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes und des ausgeschiedenen Kohlendioxides von Umgebungstemperatur, Nahrungsaufnahme und Arbeit abhängig ist.

Bewundernd stehen wir vor dem Genie LAVOISIERS, der kurz nachdem er den Chemismus der Verbrennungserscheinung erkannte, seine Entdeckung auf die Probleme der Lebenserscheinungen mit zwingender Schlusskraft anwendete. «La vie est une fonction chimique». LAVOISIER starb unter der Guillotine. Bei seiner Enthauptung flüsterte der berühmte Mathematiker LAGRANGE seinem Nachbar zu: „Nur ein Augenblick, und dieses Haupt fiel, 100 Jahre werden nicht ausreichen, um einen Kopf wie diesen wieder erstehen zu lassen.“

LAVOISIER glaubte, daß die Verbrennung im Organismus sich in der Lunge vollziehe. Hier solle eine Flüssigkeit, die Wasserstoff und Kohlenstoff enthält, durch den eingeatmeten Sauerstoff zu Wasser und Kohlenäure verbrannt werden. LAVOISIERS Freund LAGRANGE hielt dieser Hypothese entgegen, daß in diesem Fall die Temperatur in der Lunge höher sein müsse als irgendwo im Körper. Nachdem MAGNUS (1802 bis 1870) die Anwesenheit von Sauerstoff und Kohlensäure im Blute bewiesen hatte, wurde das Blut als der Ort der Verbrennungsorgane angesehen, ehe man erkannte, daß in diesem Zusammenhang dem Blut lediglich eine Transportfunktion zukommt.

Mit JUSTUS VON LIEBIG (1803—1873) begann eine neue Periode der Stoffwechselforschung. Der junge LIEBIG studierte in Paris zu einer Zeit, in der dort LA PLACE, BERTHELOT, GAY LUSSAC, LAEYNEC und MAGENDIE lebten. Kaum 21 Jahre alt, kam LIEBIG auf den neuerrichteten Lehrstuhl der Chemie in Gießen. Hier begründete er durch die Ausarbeitung der Elementaranalyse organischer Verbindungen die moderne Chemie. Wichtige organische Substanzen waren lange vor LIEBIG entdeckt, ihre elementare Zusammensetzung konnte erst durch LIEBIGS Methodik erforscht werden. Von LIEBIG (3) stammt die Einteilung der Nahrungsstoffe in Eiweiße, Kohlenhydrate und Fette. Er konnte zeigen, daß es nicht Kohlenstoff und Wasserstoff sind, die im Organismus verbrennen, sondern die hochmolekularen Nahrungsstoffe selbst, die dem oxydativen Abbau unterliegen. Die Menge des im Eiweiß enthaltenen Stickstoffes war LIEBIG durch seine Elementaranalyse bekannt, und er sprach bereits die Vermutung aus, daß die Stickstoffmenge des Urins ein Maß für die Eiweißumsetzung im Tierkörper sein könne.

Dieser Gedanke LIEBIGS wurde von BIDDER und SCHMIDT (4) in Dorpat aufgegriffen und erstmals in Tierversuchen einer experimentellen Prüfung unterzogen. Volle

Beweiskraft erlangten die Experimente von BIEDER und SCHWIND durch die ausgedehnten Untersuchungen von CARL VON VOIT (1831—1908)

VOIT (5) fütterte einen Hund während 20 Tagen mit 23 kg Fleisch

Aufgenommene Fleischmenge	29 kg = 9860 g N
Ausgeschiedene N Menge im Harn	9.37 g N
Ausgeschiedene N Menge im Kot	391 g N
Gesamtausscheidung von N	9828 g N
Differenz zwischen Aufnahme und Ausscheidung	32 g N (0.3%)

Es erscheint also nahezu der gesamte in der Nahrung enthaltene Stickstoff im Harn wieder. Die Stickstoffzufuhr geschieht ausschließlich durch Nahrungsaufnahme; die Ausscheidung fast vollständig durch den Urin, während die N-Schlacken im Kot unerheblich sind. Der Stickstoff der Luft löst sich wie VOIT zeigen konnte entsprechend seinem Partialdruck in den Körperflüssigkeiten, geht aber nicht in den Stoffwechsel ein. Auch beim Eiweißabbau entsteht kein gasförmiger Stickstoff. Das beim Eiweißabbau sich bildende Ammoniak verläßt den Körper nicht durch die Atmung. Die Ausatemungsluft enthält keine nachweisbaren aus dem N-Umsatz stammenden Mengen N-haltiger Verbindungen; ganz geringe Mengen sind im Schweiß in den Hautabschilferungen und in den Haaren enthalten.

Die engen Zusammenhänge zwischen Eiweißumsatz und N-Ausscheidung veranlaßten VOIT in Gemeinschaft mit PETTENKOFER einen Apparat zu konstruieren, mit dessen Hilfe man die Ausscheidung von Kohlendioxyd und Wasser bestimmen konnte. Aus den gefundenen Zahlen der Kohlendioxydausscheidung mußte dann die Menge der verbrannten kohlenstoffhaltigen Verbindungen errechnet werden können. Die Konstruktion eines Respirationsapparates hatten bereits LAVOISIER, REGNAULT und REISER ausgeführt. Die Einzelheiten der Konstruktion des Apparates von LAVOISIER waren jedoch unklar und geblieben, und die von REGNAULT und REISER für Experimente an kleinen Tieren benutzte Glasglocke erlaubte nur die Bestimmung des mit der Atemluft ausgeschiedenen Kohlendioxydes. In der Respirationskammer von PETTENKOFER und VOIT trat die Luft durch eine Öffnung frei ein und wurde durch eine zweite durch eine Gasuhr abgesaugt, die ihr Volumen bestimmte. Die Ventilationsgröße betrug etwa 500000 l pro Tag. Dieser großen Luftmenge wurden in Zeitabständen Proben der zuströmenden und abströmenden Luft entnommen und darin der Gehalt an Kohlendioxyd und Wasser festgestellt. Durch Bestimmung der Differenz des Kohlendioxyd- und Wassergehaltes der zu- und abströmenden Luft und Umrechnung auf die Gesamtmenge der in den Gasuhren gemessenen verbrauchten Luft konnte man die vom im Respirationsraum lebenden Menschen stammende Menge feststellen. Ein anschauliches Bild eines derartigen Respirationsversuches erhält man durch die Betrachtung einer Untersuchung von PETTENKOFER und VOIT (b) an einem Mann, der während des Versuches hungern mußte. (Im Originalversuch bekam die Versuchsperson eine kleine Menge Liebig's Fleischextrakt. Die Zahlen für C und N in dieser kleinen Nahrungsmenge sind bei den angegebenen Bilanzzahlen aus didaktischen Gründen bereits in Abzug gebracht.)

Geht zu Beginn des Versuches	71.090 kg	Geht am Ende des Versuches	70.160 kg
Trinkwasser	10.038 kg	abgegeb. CO ₂	0.733 kg
	72.118 kg	abgegeb. Wasser	0.823 kg
		Urin	1.197 kg
			72.927 kg

Differenz von 72,9247 und 72,1418 = 0,7799 = *verbrauchter Sauerstoff*

Die Untersuchung des Urins ergab 11,33 g N und 5,81 g C,
der Kohlenstoff der Expirationsluft, aus CO_2 berechnet, 201,30 g C

Gesamtausfuhr von Kohlenstoff	5,81 g C
	<u>201,30 g C</u>
	207,11 g C

(Im Hunger ist der C Gehalt des Kotes zu vernachlässigen)

Aus diesen auf experimentellem Wege gefundenen Zahlen berechneten PETTENKOFER und VOIT die Menge der verbrannten Stoffe auf folgende Weise, wobei die Stickstoffausscheidung als Ausgangspunkt für die Durchrechnung der Analyse diente

Jedem Gramm ausgeschiedenen Stickstoffes entsprechen 6,25 g abgebautes Eiweiß. Nachdem im Versuch 11,33 g N ausgeschieden wurden, hat der Mann im Hunger 11,33 · 6,25 = 70,81 g seines eigenen Eiweißes abgebaut. Die Elementaranalyse des Eiweißes hat ergeben, daß im Molekül des Fleischeiweißes 1 g N und 3,28 g C einander entsprechen. In unserem Versuch wurden 11,33 g N ausgeschieden, dementsprechend müssen 11,33 · 3,28 = 37,16 g C von abgebautem Eiweiß herrühren. Zieht man diese 37,16 g C von der Gesamtmenge des ausgeschiedenen C ab, so verbleiben 169,95 g C welche nicht aus verbranntem Eiweiß stammen können. Diese Kohlenstoffmenge ist durch Verbrennung von Kohlenhydraten und Fett entstanden. VOIT nahm an, daß im Hunger in der ersten Zeit keine Kohlenhydrate verbrannt werden und der Glykogenvorrat unangetastet bleibt. 169,95 g C mußten also durch Verbrennung von Fett umgesetzt worden sein. Da Fett 76,52% C enthält entsprechen 169,95 g C 222,1 g Fett.

Der hungernde Mann hat also während der Dauer des Versuches 70,81 g Eiweiß und 222,1 g Fett verbrannt. Einen Beweis der Richtigkeit der von VOIT und PETTENKOFER angestellten Versuchsberechnung lieferte später die Ermittlung der Sauerstoffquantitäten, die Eiweiß, Kohlenhydrate und Fett benötigen, wenn sie außerhalb des Körpers verbrennen:

100 g Eiweiß	verbrauchen 133,43 g O
100 g Kohlenhydrate	verbrauchen 118,5 g O
100 g Fett	verbrauchen 288,5 g O

Nach diesen Zahlen waren für die im VOITSchen Hungerversuch verbrannten Eiweiß und Fettmengen 735,24 g O nötig. Tatsächlich verbraucht wurden 770,9 g O. Wurden die 169,95 g C nicht, wie VOIT annahm, von Fett, sondern von verbrannten Kohlenhydraten herrühren, so wären nur 452,7 g O nötig gewesen. Auch die Berechnung des Respiratorischen Quotienten aus den Zahlen der Forscher (0,67) bestätigt ihren Schluß. Trotzdem muß dem Versuch ein Fehler anhaften. Es ist nämlich inzwischen bewiesen, daß im Hunger zunächst die kleine Menge des im Stoffwechsel frei verfügbaren Glykogens (etwa 150 g) verbrannt wird (BENEDICT). Doch wird dadurch das grundsätzliche Verdienst, erstmals Wege zu einer vollständigen Stoffwechselbilanz gezeigt zu haben, natürlich nicht geschmälert.

Nachdem VOIT und PETTENKOFER aus ihrem Versuch gesehen hatten, daß man aus der N- und CO_2 Ausscheidung und aus dem Sauerstoffverbrauch mit ziemlicher Genauigkeit die zum Abbau gelangten Brennstoffe berechnen kann, dehnten sie ihre

Untersuchungen auf Fragen der Ernährung aus. Sie untersuchten, inwieweit Fett Eiweiß und Kohlenhydratnahrung zur Verbrennung oder zur Aufspeicherung der Nahrungsstoffe führt, und studierten den Einfluß von körperlicher Arbeit, Ruhe und Temperatur auf die Verbrennungsvorgänge. Sie schlossen, daß im Hunger nur Eiweiß und Fett eingeschmolzen werden, daß bei körperlicher Arbeit neben Kohlenhydraten Fett zum Abbau gelangt und daß im Schlafe bei absoluter Ruhe die Fettverbrennung nahezu vollständig ruht. Weiterhin zeigten die beiden Forscher, daß man durch ausschließliche Eiweißfütterung den Bestand an Eiweiß und Fett in einem Organismus erhalten kann, daß bei reichlicher Eiweißnahrung ein Nahrungsüberschuß an Fett vollständig zum Ansatz kommt und daß Muskeltätigkeit den Eiweißumsatz nicht erhöht.

LAVOISIER hatte 1789 schon gezeigt, daß ein Überschuß von Sauerstoff den Stoffwechsel nicht zu steigern vermag. Nun wurde von VOIR erstmals deutlich formuliert, daß der Bedarf des Organismus an Energie und die Menge der aufgenommenen Nahrung die Größe der Verbrennungsvorgänge und damit die Größe der Sauerstoffaufnahme bestimmen. Daraus folgt aber auch, daß die Atmung eine Funktion der Stoffwechselvorgänge darstellt, während umgekehrt, unter physiologischen Bedingungen, die Atmung keinen Einfluß auf den Stoffwechsel hat.

Das Studium der Verbrennungsvorgänge breitete sich in der Folgezeit rasch aus. Die neuen Ergebnisse verdanken wir beinahe ausschließlich deutschen und amerikanischen Schulen und verbinden sie mit den Namen der Physiologen RUBNER, ZUNTZ, LISK, BENEDICT, DUBOIS, der Kliniker FRIEDRICH VON MÜLLER, MAGNUS LEVY, GRAFE MEANS und BOOTHBY, Namen, denen wir in den folgenden Kapiteln wieder begegnen werden. Seit der Mitte des 19. Jahrhunderts hatte sich aber, begonnen durch LIEBIG, auch die Aufklärung der chemischen Natur der Nahrungsstoffe und Stoffwechselprodukte weiterentwickelt. Die Chemie der Fette verdanken wir CHEVREUL, die der Eiweiße ALBRECHT KOSSEL und EMIL FISCHER, die der Kohlenhydrate wieder um EMIL FISCHER. Mit der Entdeckung des ersten zellfreien Fermentsystems durch BLECHMAN begann die Enzymchemie, die bald zu der Isolierung von Substanzen des Zwischenstoffwechsels führte, zuerst durch HARDEY EMBDEY und NEUBERG. Nun wurde allmählich auch der Weg frei zu einer Erklärung der Oxydationsvorgänge im Körper. Die HEINRICH WIELAND als erster richtig als Dehydrierungen aufgefaßt hat. Die dabei entstehenden Wasserstoffionen und Elektronen reagieren meist nach Durchlaufen einer Kette von komplizierten Reaktionen, deren Aufklärung wir vor allem OTTO WARBERG, VON FULER und KESTLIN verdanken, mit dem Sauerstoff. Die Abbauwege aller Nahrungsstoffe münden relativ rasch, meist über energiereiche Acetylverbindungen in den gemeinsamen Citronensäurezyklus von KREBS und MARTIUS, in dem der größte Teil des Energieumsatzes stattfindet. Die grundlegenden Arbeiten über den Chemismus des Energiewechsels (d. h. die Entstehung von chemischer Energie nicht Wärme, durch Oxydationen!) verdanken wir OTTO MEYERHOF und A. V. HILL. MEYERHOF hat dabei das Konzept der energieübertragenden Rolle bestimmter Cofermente entwickelt, das von seinen Schülern (LOHMANN, LIPMANN) und Nachfolgern (KALCKAR, LEHNINGER, LYNN) folgerichtig zu den Formulierungen des energiereichen Phosphats, der Substrate und der Atmungskettenphosphorylierung ausgebaut wurde.

All diese Fortschritte auf dem Gebiete des Energiewechsels waren nicht möglich gewesen ohne gewisse grundsätzliche Einsichten. Hier ist in erster Linie die Erkenntnis der Eiweißnatur der Enzyme und die Kristallisation der Urease durch SUMNER

zu nennen, die den Anstoß zu der Isolierung und Kristallisierung vieler weiterer Fermente gaben. Von großer Bedeutung war die Fortentwicklung der Barcroft'schen Apparatur durch O. WARBURG und die Einführung der optischen Tests durch den gleichen Forscher. Auch die Entwicklung einer schnellen Methode zur Phosphatbestimmung durch FISKE und SLEBBAROW bedarf der Erwähnung. Nicht zuletzt war es dann die Anwendung von Isotopen, die es gestattete, Details der Stoffwechselvorgänge näher aufzuklären.

Mit den Aufzählungen der letzten Abschnitte hat die historische Einleitung vorweggenommen, was in einzelnen Kapiteln, vor allem über den Zwischenstoffwechsel, ausführlicher geschildert werden wird. THANNHAUSER konnte 1929 die historische Einleitung seines Buches mit der Feststellung abschließen: „Wir stehen hier im Beginn der Erkenntnis der für die Physiologie und Pathologie wichtigsten Fragen. Die Humoralpathologie, einstmals ein philosophisches Theorem, gewinnt nunmehr feste Gestalt.“ Funfundzwanzig Jahre sind seither vergangen. Auf den grundlegenden Erkenntnissen der Alten ist die Wissenschaft des Stoffwechsels fortgeschritten. Jedes Jahr hat neue Entdeckungen gebracht, Probleme gelöst und neue gestellt. Hundertfach gesichert, besteht heute an der Richtigkeit der Ideen der Humoralpathologie kein Zweifel mehr. Schon gibt es Schulen, die versuchen wollen, Physiologie und Pathologie auf die Beschreibung zugrundeliegender biochemischer Reaktionen zu reduzieren. Nur die Zukunft kann zeigen, ob ein solches Vorgehen berechtigt ist. Im Augenblick erscheint es klüger, Formen und Formwechsel, Stoffe und Stoffwechsel als gleichberechtigt nebeneinander zu behandeln. Wenn die Kapitel dieses Buches sich ausschließlich mit dem Stoffwechsel beschäftigen werden, wird es doppelt notwendig, sich hin und wieder zu erinnern, daß das Leben, so gut wir es heute beschreiben können, aus einer Form besteht, durch die die Stoffe unaufhörlich hindurchgehen.

Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Einleitung

Für den Stoffwechsel aller Lebewesen gelten, wie in der unbelebten Natur, die Grundgesetze der Thermodynamik. In diesen Gesetzen ist die Identität von „Kraft und Stoff“ und damit auch die Synonymität von Kraftwechsel und Stoffwechsel begründet.

Das erste Gesetz der Thermodynamik wird gewöhnlich „das Gesetz von der Erhaltung der Energie“ genannt. Es sagt aus, daß die Summe aller Energien innerhalb eines nach außen abgeschlossenen Systems konstant bleibt, ganz unabhängig von den Veränderungen, die die einzelnen Energieformen durchmachen.

Das zweite Gesetz ist zunächst ein Erfahrungsgesetz. Es besagt, daß jegliche Differenz zwischen Energiepotentialen, welche die Möglichkeit eines „Energiewechsels“ in sich birgt, die Tendenz hat, sich auszugleichen. In diesem Sinne sind alle Vorgänge der Natur irreversibel, vollständig reversible Vorgänge können nicht verwirklicht werden. Die Entropie eines Energiesystems ist derjenige Teil seiner Energie, der in diesem System nicht wieder umgesetzt werden kann. Die Energiequelle des tierischen Körpers ist die Nahrung. In ihr ist die Energie in Form chemischer Bindungen enthalten. Durch den Stoffwechsel wird sie freigesetzt, und nach manchen Umwandlungen geht sie am Ende in nicht weiter verwertbare Wärme über. Man kann Wärme deshalb als die Entropie des tierischen Lebens bezeichnen. Durch äußere Arbeit wird der Energiegehalt des Körpers herabgesetzt.

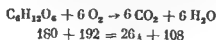
Beziehung zwischen Gesamtstoffwechsel und Energieumsatz

Die Summe aller in einem Lebewesen vor sich gehenden chemischen Reaktionen bezeichnet man gemeinhin als dessen Stoffwechsel. Diesem Stoffwechsel kommen zwei verschiedene, wenn auch nicht immer trennbare Funktionen zu: die Bereitstellung der Bausteine des Körpers aus der Nahrung einschließlich der Synthese der körpereigenen Substanzen (Baustoffwechsel) und die Überführung der in der Nahrung enthaltenen Energie in Formen, die von den Organen des Körpers für ihre Aufgaben verwendet werden können (Energiestoffwechsel). Letzten Endes geht alle Energie, die durch den tierischen Stoffwechsel erzeugt wird, auf die Verbrennung der Nahrung, als einzige zur Verfügung stehende Energiequelle zurück. Sind Art und Brennwärme der Nahrung bekannt, so erlaubt die Messung der Aufnahme von Sauerstoff und der Ausscheidung der Stoffwechselendprodukte Kohlendioxyd und gewisser Stickstoffverbindungen die Berechnung der Menge der verbrannten Nährstoffe und damit der freigesetzten Energie. Das zeigten schon die Versuche LAVOISIERs, die Kohlendioxyd und Wärmebildung erstmals in Beziehung setzten.

Nach LAVOISIERs grundlegenden Erkenntnissen wurden weitere Fortschritte auf dem Gebiet des Energiewechsels erst möglich, als die Entwicklung der Physik die nötigen Voraussetzungen geschaffen hatte. Dies war in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts mit der Aufstellung des mechanischen Wärmeäquivalents durch JOULE, der Formulierung des Satzes von der Erhaltung der Energie durch JULIUS ROBERT MAYER (1842) und den Arbeiten von HELMHOLTZ, welche die Unzerstorbarkeit von Materie und Energie darstellten, geschehen. Alle Formen der Energie konnten nun in Wärme umgerechnet und verglichen werden, und man war sicher, daß gleiche chemische Umsätze in einem physikalischen Meßsystem wie dem Calorimeter und im lebenden Körper die gleichen energetischen Äquivalente freisetzen.

Den raschen Wandel, der durch die Klarstellung der physikalischen Verhältnisse geschaffen wurde, zeigt folgendes: Noch DESPRETZ (1792—1863) sowie DULONG (1785—1838) schlossen auf Grund ihrer Versuche und Berechnungen über den Stoffwechsel von Tieren, daß ein Teil der gebildeten Wärme aus anderen Quellen als der Nahrung kommen müsse. In Wirklichkeit hatte nur die Art ihrer Berechnung der Brennwärmen der Nährstoffe aus deren Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt zu solchen Ergebnissen geführt. Demgegenüber betonten bereits BIDDER und SCHWIBB (1) (1852), daß die Brennwärmen der Nährstoffe selbst in die Berechnung des Stoffwechsels eingesetzt werden müssen. Auch die Notwendigkeit einer Korrektur für die Brennwärme des Ausscheidungsproduktes Harnstoff wurde von diesen Forschern bereits erkannt. Die endgültige Klärung der Verhältnisse gelang der Deutschen Schule (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100). Die zeigten, daß die Mengen des verbrauchten Sauerstoffes, des gebildeten Kohlendioxydes und der entwickelten Energie genau übereinstimmen und, ob die Verbrennung des in Frage stehenden Nährstoffes im menschlichen Körper oder in der Calorimeterbombe stattfindet. Im Falle der stickstoffhaltigen Verbindungen (Eiweiß) liefert der Körper Harnstoff und Ammoniak als Endprodukte, während in der Bombe mit höherer calorischer Ausbeute Nitrat entsteht. Schlägt man die Brennwärmen der Endprodukte des animalischen Eiweißstoffwechsels jedoch zu der im Stoffwechsel gebildeten Wärme, so ist die Summe der Calorien ebenso groß wie bei der völligen Verbrennung der stickstoffhaltigen Verbindungen in der Bombe.

von Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxydabgabe denn nach dem Avogadro'schen Gesetz enthalten Gase bei gleichem Druck gleicher Temperatur und gleichem Volumen die gleiche Anzahl von Molekülen und sind damit von gleicher Molarität) Der Energiewert eines Liters erzeugten Kohlendioxydes muß bei der Verbrennung von Stärke der gleiche sein da die Mengen des verbrauchten Sauerstoffes und des gebildeten Kohlendioxydes isomolar und damit die Volumen die gleichen sind Wird die gleiche Rechnung für Glucose durchgeführt so ergibt sich



Zur Oxydation von 1 g Glucose benötigter Sauerstoff

$$\frac{192}{180} = 1.067 \text{ g oder}$$

$$1.067 - 0.6997 = 0.7471$$

Der Brennwert von 1 g Glucose ist 3.75 Cal Ein Liter Sauerstoff erzeugt deshalb

$$3.75 : 0.747 = 5.02 \text{ Cal}$$

Obwohl also der Brennwert der Kohlenhydrate je nach deren Art verschieden ist erzeugt 1 l Sauerstoff bei der Kohlenhydratverbrennung jeweils die gleiche Zahl von Calorien Eine wenig berücksichtigte Tatsache sei im Vorbeigehen gestreift Bei der Verbrennung von 100 g Stärke entstehen

$$90 \frac{100}{162} = 55.5 \text{ g Wasser!}$$

Zur Berechnung der Fettverbrennung kann man von einem hypothetischen Triglycerid wie dem Tristearin ausgehen Solche Berechnungen liefern wegen des Gehaltes der natürlichen Fette an ungesättigten Fettsäuren zu niedere R Q Zweckmäßiger ist es die vorliegenden zur Verbrennung gelangenden Fette zu analysieren und aus der Elementaranalyse den R Q zu berechnen LEHMANN MÜLLER MUNK SENATOR und ZUNTZ (11) haben das in einem klassischen Versuch der jahrzehntelangen Grundlage der Berechnungen der Fettverbrennung bildete getan Die Autoren fanden bei einem calorischen Äquivalent von 4.69 für den Liter Sauerstoff und 6.63 für den Liter Kohlendioxyd einen R Q von 0.709 Neuere Analysen haben diese Werte nur wenig verändert (Tab. 3)

Tabelle 3 Werte für Fettverbrennung (13 14 15)

Herkunft	R Q	Calorienäquivalent von 1 l O ₂	Calorienbildung pro g Fett
(13) Mensch Bauchwand	0.711	4.75	9.51
Mensch Leber	0.719	4.65	9.11
Mensch Muskel	0.717	4.82	9.23
Mensch sehr fette Bauchwand	0.712	4.79	9.45
(14) Butter	0.720		
(15) Pferd	0.710		9.46
Rind	0.711		9.51
Schaf	0.721		9.45
Schwein	0.719		9.51
Hund	0.723		9.49

er ist es wieder interessant die Wasserbildung zu betrachten Aus 100 g
n genannten Autoren untersuchten Fette entstanden 107 g Wasser! Da
ßen dem Körper durch die Nährstoffe erhebliche Mengen Wasser zugeführt
tersuchungen des Wasserhaushaltes zu berücksichtigen sind

rechnung für Eiweiß ist etwas umständlich Es ist üblich LOEWY (9) zu
r fand daß 100 g Fleischerweiß

52.38 g C 7.27 g H 22.68 g O 16.60 g N 1.02 g S

von denen im Urin

9.406 g C 2.663 g H 14.099 g O 16.28 g N 1.02 g S

in Faeces

1.471 g C 0.212 g H 0.889 g O 0.37 g N

den wurden Damit verbleiben für die Berechnung des Gasstoffwechsels

41.50 g C 4.40 g H 7.69 g O

ennung von C und H werden an O benötigt

$$\frac{41.5}{12} + \frac{4.40}{2} = 110.67 + 3.2 = 145.87 \text{ g}$$

hen 7.69 g noch aus dem Eiweiß zur Verfügung 138.18 g müssen zugeführt

rischen Werte der Gase für die Verbrennung von 1 g Eiweiß sind daher
genommenen Sauerstoff

$$1.382 + 0.6997 = 0.9668 \text{ l O}_2$$

$$\frac{4.316}{0.967} = 4.463 \text{ Cal/l}$$

schiedenes Kohlendioxyd

$$\left(\frac{41.50 + 110.67}{100} \right) \cdot 0.5089 = 1.500 + 0.5089 = 0.7745 \text{ l CO}_2$$

$$\frac{4.316}{0.7745} = 5.572 \text{ Cal/l}$$

des Eiweißes kann der Energiewechsel auch auf den Harnstickstoff be
rden Das erweist sich als sehr vorteilhaft da der Harnstickstoff nur aus
iß stammen kann Bei Abfall von 100 g Fleischerweiß erscheinen 16.28 g N

Diese entsprechen 96.68 l aufgenommenem Sauerstoff 77.45 l ausgeschie
ohlendioxyd oder 431.6 Cal Teilung dieser Zahlen durch 16.28 ergibt die
stickstoff entsprechenden Zahlen (Taf. 1)

Zahlen LOEWYs fehlen neuere Daten Wie im Falle der Fette dürften die
für das calorische Äquivalent des Sauerstoffs und des Harnstickstoffes mit
unft des Eiweißes wechseln Für besondere Eiweiße liegen einige Befunde
4)

Tabelle 4 Werte für Eiweißverbrennung (16 17)

Herkunft	R Q	Calorien äquivalent von 1 l O ₂	Calorienbildung pro g Eiweiß (bz z g Harn N)	Sauerstoffver- brauch (l) pro g Harnstickstoff
Gelatine (16)	0 833	4 694	11 418	
Harnstickstoff nach Gelatine			(2 08)	4 0
Casein (17)	0 821	4 586	—	
Harnstickstoff nach Casein			(30 59)	6 87
Fleischweiß (Loewy)	0 801	4 463	4 316	
Harnstickstoff daraus			(6 54)	5 94

Respiratorischer Quotient und Berechnung des Gesamtstoffwechsels

Der Respiratorische Quotient (R Q) ist das molare Verhältnis des ausgeschiedenen Kohlendioxids zum aufgenommenen Sauerstoff. Der R Q für die Verbrennung der Kohlenhydrate beträgt 1 00 für Fette wurde er gewöhnlich als 0 707 angegeben liegt aber wahrscheinlich etwas höher. Der R Q für Eiweiß liegt nach Loewy bei 0 801. Nachdem der R Q für die verschiedenen Nahrungsmittel verschieden ist, kann aus seiner Größe auf die Natur des verbrannten Nahrungsmittels geschlossen werden. Auch das Mischungsverhältnis zweier bekannter Nahrungsmittel kann leicht aus dem R Q berechnet werden. Zur Berechnung des Gesamtstoffwechsels wird die Größe des Eiweißabbaues durch die Bestimmung des Harnstickstoffes ermittelt. Nach Abzug der dem Harnstickstoff entsprechenden Mengen Kohlendioxid und Sauerstoff wird der R Q für Fett und Kohlenhydrat gemeinsam und daraus ihr prozentualer Anteil am Stoffwechsel berechnet. Dies sei an einem Beispiel erläutert (nach DuBois (12) unter Verwendung der Tabelle 1).

Harnstickstoff	0 389 g pro Stunde
CO ₂ Ausscheidung	11 058 l pro Stunde
O ₂ Aufnahme	13 882 l pro Stunde
Eiweißcalorien	0 389 · 26 54 = 10 34 Cal
Eiweiß CO ₂	0 389 · 4 757 l = 1 855 l
Eiweiß O ₂	0 389 · 5 939 l = 2 316 l

R Q nach Abzug des Eiweißabbaues

$$\frac{11\,058 - 1\,855}{13\,882 - 2\,316} = \frac{9\,203}{11\,566} = 0\,795$$

Verwendet man 0 707 als R Q für Fett, so läßt es sich leicht berechnen, daß bei dem R Q von 0 795 70% des Sauerstoffes zur Fettverbrennung verwandt wurden.

$$\frac{[\text{CO}_2 \text{ aus Fett}] + [\text{CO}_2 \text{ aus KH}]}{[\text{O}_2 \text{ für Fettverb.}] + [\text{O}_2 \text{ für KHverb.}]} = 0\,795$$

$$\frac{[\text{CO}_2 \text{ aus Fett}]}{[\text{O}_2 \text{ für Fett}]} = 0\,07 \quad [\text{CO}_2 \text{ aus Fett}] = 0\,07 [\text{O}_2 \text{ für Fett}]$$

$$\frac{[\text{CO}_2 \text{ aus KH}]}{[\text{O}_2 \text{ für KH}]} = 1\,0 \quad [\text{CO}_2 \text{ aus KH}] = [\text{O}_2 \text{ für KH}]$$

$$0\,0 [\text{O}_2 \text{ für Fett}] + [\text{O}_2 \text{ für KH}] = 0\,795$$

und Auflösung

Dieser letzte Schritt der Rechnung ist bereits durch die Zuntz Schumburgsche
 " Q das calorische Äquivalent für 1 l
 er Modifikation nach Liska (18) be
 und die Calorienbildung aus Fett

und Kohlenhydrat beträgt damit

$$4\,796 \text{ Cal} + 11\,566 = 55\,47 \text{ Cal}$$

Die Gesamtcalorienbildung beträgt dann

$$55\,47 \text{ Cal} + 10\,34 \text{ Cal} = 65\,81 \text{ Cal (pro Stunde)}$$

Die so ermittelten Werte stimmen sehr gut mit der direkten Calorimetrie überein

Weicht die Nahrung einer Versuchsperson von der Normalkost sehr stark ab kann die Zuntz Schumburgsche Tafel allerdings versagen so z. B. bei zwei Versuchspersonen die mit vorwiegender Fleischkost ernährt wurden und für deren Stoffwechsel eine tägliche Verbrennung von 31 g Kohlenhydrat mehr errechnet wurde als die Kost tatsächlich enthielt (19). Die Ursache für diese Diskrepanz liegt in dem sehr niederen R Q für Fett (0,707) den Zuntz verwendet hatte. Eine moderne Modifikation der Tafeln die auf höheren R Q Werten für Fette beruht haben CATHCART und CLIBBERTSON (13) gegeben (Tab. 5). Wie wenig eine solche Abänderung die Berechnung des normalen Stoffwechsels bei normaler Kost beeinflusst zeigt die Wiederholung der Berechnung des obigen Versuches. Nach der berichtigten Tafel stammen 72,4% der Wärme aus Fettverbrennung und der Gesamtstoffwechsel beträgt 66,09 Cal pro Stunde. Das ist ein Unterschied von 0,4%.

Tabelle 5 Zuntz Schumburg Tafel modifiziert von CATHCART (13)

R Q	Prozentualer Anteil am Sauerstoffverbrauch		Prozentualer Anteil an der Wärmebildung		Calorien äquivalent von 1 l O ₂
	Kohlenhydrat	Fett	Kohlenhydrat	Fett	
0,718	0,0	100,0	0,0	100,0	4,735
0,75	11,4	88,6	1,0	99,0	4,770
0,80	29,1	70,9	3,0	97,0	4,826
0,85	46,8	53,2	4,4	95,6	4,881
0,90	60,5	39,5	6,6	93,4	4,936
0,95	82,3	17,7	8,2	91,8	4,992
1,00	100,0	0,0	10,0	90,0	5,047

Für den Gebrauch des Kliniklers läßt sich die eben abgehandelte Berechnung vereinfachen. Aus dem Befund von MAGNUS LEVY (20) daß der nüchterne Mensch 12–14 Stunden nach der letzten Mahlzeit 12–18% seiner Calorien aus Eiweiß erzeugt kann mit Hilfe der Zuntz Schumburgschen Tafel eine Beziehung zur Berechnung des Stoffwechsels die auch in Tabellenform vorliegt abgeleitet werden. Solange mit Hilfe dieser Beziehung nur der Grundumsatz bestimmt wird ist der Fehler kleiner als 1%. Tabellen welche die Eiweißverbrennung überhaupt nicht berücksichtigen geben selbst unter Grundumsatzbedingungen 1–4,5% zu hohe Werte und sollten nicht benutzt werden. Bei Bilanzversuchen in denen Nahrungsaufnahme einerseits und Wärmebildung durch Messung des Gaswechsels andererseits verfolgt wurden findet man in der Literatur nicht selten ein Versagen insofern als für die Berechnung des Caloriengehaltes der Nahrungsmittel die Brennwärmen RUMFORDS verwendet

werden während man sich bei Untersuchungen des Gastoßwechsels der Zahlen LOEWYS bedient. Wie die Tabelle 1 zeigt besteht jedoch zwischen den Angaben RIVERS und LOEWYS eine Differenz für die calorischen Werte der einzelnen Nährstoffe.

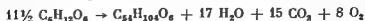
Ist der R Q bekannt so kann der Energieumsatz aus der Sauerstoffaufnahme oder der Kohlendioxydabgabe berechnet werden. Obwohl eine genaue Kohlendioxydbestimmung technisch einfacher ist hat sich die Berechnung aus der Sauerstoffaufnahme als zweckmäßiger erwiesen. Dafür gibt es zwei Gründe. Zunächst einmal ist die Abgabe von Kohlendioxyd von der Tiefe der Atmung abhängig, und das Phänomen der Auspumpung (durch Hyperventilation) kann zu hohe Werte für die Kohlendioxydbildung vortuschen. Sodann ist (Tab. 1) das calorische Äquivalent des Sauerstoffes von der Art des abgebauten Nährstoffes (und damit dem R Q) viel weniger abhängig als das des Kohlendioxydes. Bei Berechnung des Energiewechsels aus der Kohlendioxydabgabe wurde deshalb ein kleiner Fehler bei der Gasanalyse sich mehr bemerkbar machen als bei der Berechnung aus der Sauerstoffaufnahme. (Das calorische Äquivalent des Sauerstoffes ist nicht genügend konstant um eine Berechnung des Energiewechsels ohne Kenntnis des R Q zu gestatten außer unter den Bedingungen des Grundumsatzes. Hier ist der R Q verhältnismäßig konstant und wird zwischen 0.780 und 0.800 angegeben.)

Der Anteil der Verdunstung an der Wärmeabgabe bleibt unter bestimmten Bedingungen ziemlich gleich. Deshalb besteht die Möglichkeit die Größe des Grundumsatzes durch Bestimmung der Perspiratio insensibilis zu berechnen (21). Eine Methode den Gesamtstoffwechsel mittels der Wasserabgabe durch Haut und Lungen zu messen wurde von JOHNSTON und NEWBLIGH (22) ausgearbeitet. Sie gibt in vorsichtigen Händen brauchbare Ergebnisse. Für Kranke (23, 24) und bei schwitzenden Versuchspersonen (25, 26) gilt die Proportionalität zwischen Wasserabgabe und Wärmebildung aber nicht. Bei größeren Steigerungen des Stoffwechsels scheint eine Veränderung des Proportionalitätsfaktors einzutreten (27).

Überführbarkeit der Nahrungsmittel ineinander

Erfahrungen bei der Mast von Vieh haben deutlich gezeigt daß es möglich ist durch Zufuhr von Kohlenhydrat allein Fettansatz zu erzeugen. Die Fähigkeit des Körpers Glykogen zu speichern ist gering. Glykogen kommt deshalb als großes Energiereservoir nicht in Frage. Der Organismus verwandelt während der Nahrungsaufnahme laufend einen Teil der resorbierten Kohlenhydrate in Fett. Körperfett, vom Standpunkt des Stoffwechsels aus gesehen hat einen raschen Umsatz. Markierte Fettsäuren werden vom Körperfett rasch aufgenommen und abgegeben. Auch die Beobachtung daß Tiere die gesamte für einen Tag benötigte Energie in einer Mahlzeit zu sich nehmen können spricht für die Teilnahme des Fettes an der kurzfristigen Energiespeicherung — die Glykogenvorräte allein sind wegen ihrer Kleinheit nicht in der Lage, Energie für einen ganzen Tag zu speichern.

Die Verwandlung von Glucose in Fett kann wenn man eine Mischung von Palmitin- und Stearintriglycerid der Berechnung zugrunde legt und die Energiegehalte der Nährstoffe berücksichtigt summarisch folgendermaßen beschrieben werden:



Da nach dieser Gleichung Sauerstoff gebildet wird bekommt der R Q des Umwandlungsprozesses ein negatives Vorzeichen. Solche R Q werden nicht beobachtet da

ting mindestens die Verbrennung des Grundumsatzes ablaufen nur in ganz
 Fällen wird der R Q höher als 1,2 gefunden. Wird das in der obigen Gleichung
 gebildete Fett verbrannt, so werden dabei 80 O₂ verbraucht unter Bildung
 O₂ müssen also nach Verwendung der bereits vorhandenen $8 + 3 = 11$ O₂
 O₂ zugeführt werden. Nachdem das gesamte auf der rechten Seite der Gleichung
 gebildete CO₂ $54 + 15 = 69$ beträgt, ist der R Q der Fettsynthese aus Kohlenstoff
 mit nachfolgender Verbrennung des Fettes 1,0. Das war nicht anders zu erwarten
 verdeutlicht aber, daß bei einem R Q, welcher kleiner oder gleich 1 ist, die
 e langsamer als die Verbrennung geht, daß also der Gesamtabbau aus dem
 sel richtig berechnet wird, selbst wenn intermediär Kohlenhydrate während
 gangs in Fett verwandelt werden.

ben besprochene R Q ist der Gesamt R Q nach Abzug des Eiweißstoffwechsels.
 So ist B bei gleichzeitiger Eiweißverbrennung ein Gesamt R Q von 1,0
 chen von Fettsynthese, denn der Abzug der am Eiweißstoffwechsel beteiligten
 ge steigert den Rest R Q über eins. Wenn dieser größer als 1,0 ist, kann weder
 direkten Calorimetrie noch von der gasanalytischen eine Auskunft über die
 des Energiewechsels erwartet werden. Die freigesetzte Energie wird der calorimetrischen
 Messung durch teilweise Speicherung als Fett entzogen; die Gasanalyse liefert
 keine Schlüsse, weil ihre Berechnungen auf der vollständigen Verbrennung der
 rungsmittel aufgebaut sind.

Umwandlung von Fett genauer von Fettsäuren in Kohlenhydrate war lange
 and erbitterter Debatten. Die moderne Erforschung des Zwischenstoffwechsels
 mit Hilfe isotonenmarkierter Substanzen über jeden Zweifel nachgewiesen, daß
 Fett in Kohlenhydrate entstehen können. Da Fette wie Kohlenhydrate letztlich
 im Citronensäurecyclus abgebaut werden, also einen gemeinsamen Abbauweg
 nutzen, und da nahezu alle Fermentreaktionen umkehrbar sind, ist dies heute
 mehr verwunderlich. Trotzdem spielt die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate
 in der Bilanz des Stoffwechsels keine nennenswerte Rolle. Die Speicherfähigkeit
 Glykogen ist nämlich begrenzt, während die Fettdepots ausnehmend groß sind.
 lich liegt für eine bilanzmäßig faßbare Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate
 kein Anhalt vor. Eine solche Umwandlung würde einen R Q kleiner als 1,0
 hervorrufen, der von Untersuchern mit zuverlässiger Technik nie beobachtet
 ist. Außerdem scheiden Tiere mit vollständigem Diabetes nicht mehr Glucose
 ihrer Eiweiß- und Kohlenhydratzufuhr entspricht.

dem Tiere, die nahezu ausschließlich mit Eiweiß ernährt werden, im Stoffwechsel
 gleichgewicht gehalten werden können, ja sogar Fett ansetzen oder Glykogen
 auffüllen, kann die Möglichkeit der Umwandlung von Eiweiß in Kohlenhydrate
 und Fett nicht bezweifelt werden. Diese Umwandlungen sind nötig, da der
 nicht in der Lage ist, Eiweiß zu speichern, sie können aus den Reaktionen des
 Stoffwechsels leicht verstanden werden. Auf eine interessante Weise läßt sich
 Umwandlung bei Diabetes verfolgen. Im Harn eines Tieres mit vollständigem
 Diabetes und kohlenhydratfreier Ernährung stammt alle Glucose (Dextrose) aus Eiweiß
 (N) und der D N Quotient (Minkowski(28)) muß ein Maß für die Fähigkeit des
 Tieres sein, Eiweiß in Kohlenhydrate zu verwandeln. Nach Abzug des Kohlenstoffs
 aus dem Glycerin der Fette hat dieser Quotient seine obere Grenze bei 3. Dies
 bedeutet, daß $\frac{3}{6,25}$ d. h. etwa die Hälfte des aufgenommenen Eiweißes, im Verlauf
 des Stoffwechsels in Glucose umgewandelt werden kann.

Grundsätzliches über Stoffwechselbilanzen

Die Nahrungsaufnahme erfolgt beim Menschen in der Regel periodisch, während die Bildung von Wärme und die Durchführung von Synthesen weit kontinuierlichere Vorgänge sind, die Gleichmäßigkeit des Energieverbrauches wird zeitweilig durch Arbeit unterbrochen. Das bedeutet, daß Energieeinnahmen und Energieausgaben in den seltensten Augenblicken einander gleich sind. Die Aufstellung einer sinnvollen Stoffwechselbilanz hängt deswegen von einigen Voraussetzungen ab, die hier kurz besprochen werden müssen.

Es sei vorausgestellt, daß es einen Stoffwechsel an sich nicht gibt, sondern daß das Wort ein Oberbegriff für viele Einzelstoffwechsel ist. Gesamtstoffwechsel wird allerdings oft als Synonym für Energieumsatz gebraucht. Bilanzfähig sind nur die Einzelstoffwechsel wie z. B. der Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Verbindungen, der an organischen Substanzen des Luftsauerstoffes, der Gesamthalorien. In einigen Fällen wie dem der Mineralien sind solche Bilanzen einfach, da die untersuchten Substanzen im Körper keine Veränderungen erleiden, in anderen Fällen wie dem des Stickstoffes oder Luftsauerstoffes sind sie dadurch möglich, daß nur die äußersten Glieder langer Reaktionsketten betrachtet werden. In vielen Fällen können Teilbilanzen gemacht werden, oft sind auch diese noch nicht durchführbar. Die Einführung isotoper Markierungen hat gerade auf diesem Gebiet entscheidenden Wandel geschaffen, wenn auch bis jetzt durch unkritische Anwendung gelegentlich mehr Schaden als Nutzen gestiftet worden ist.

Die Bestimmung der Größe des Stoffwechsels unter irgendwelchen gewählten Bedingungen ist nur dann sinnvoll, wenn entweder während einer Beobachtungsperiode ein steady state herrscht oder der untersuchte Stoffwechsel zwischen zwei vergleichbaren Zuständen vollständig verfolgt wird. (Der Ausdruck „steady state“ aus der englischen Literatur zu deutsch „stetiger Zustand“, wird dem Wort „Gleichgewicht“ vorgezogen, letzteres ist für einen anderen, weiter unten zu definierenden Begriff reserviert.)

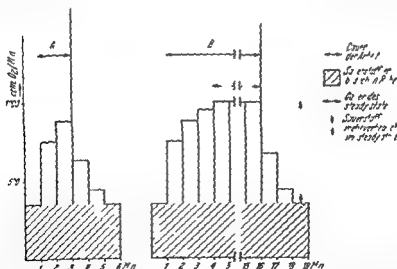


Abb. 1 Sauerstoffverbrauch bei Muskelarbeit kurzer oder längerer Dauer — A Kurz dauernde Arbeit (zwei Minuten) — B Länger dauernde Arbeit, bei der nach drei Minuten ein steady state bezüglich der Sauerstoffaufnahme erreicht wird — Abszisse Zeit Ordinate Sauerstoffaufnahme

Ein *steady state* herrscht, wenn die Geschwindigkeit der beobachteten Reaktion sich nicht mit der Zeit ändert, also *konstant* ist. Solange ein *steady state* besteht, erlauben die Ergebnisse der Messung eines beliebigen Intervalls die Berechnung des ganzen Vorganges. Das klassische Beispiel ist der Grundumsatz. Das Nährstoffgemisch des Körpers nimmt stetig ab, Sauerstoff wird gleichmäßig verbraucht, Kohlendioxyd, Wasser und Harnstoff werden gleichmäßig gebildet. Die Substanzen des Zwischenstoffwechsels, sei es der Glykolyse, des Citronensäurezyklus oder der Harnstoffsynthese als Durchgangsstationen, haben dagegen ihre *stationären Konzentrationen*, die sich, solange der *steady state* aufrechterhalten bleibt, nicht ändern. Weitere leicht einschbare Beispiele sind die länger anhaltende Fettbildung nach reichlicher Kohlenhydratzufuhr oder die Oxydationen während einer länger andauernden, nicht erschöpfenden Arbeit. Es gehört zum Wesen eines *steady state*, daß er an eine bestimmte Umsatzgröße gebunden ist. Wird diese vom Körper verändert, so wird der *steady state* durch einen *unsteady state* (nichtstetigen Zustand) abgelöst, letzterer kann, wenn die veränderte Umsatzgröße vom Körper beibehalten wird, wieder in einen *steady state* übergehen.

Die quantitative Beschreibung eines Stoffwechselvorganges im *steady state* ist verhältnismäßig einfach. Häufig laufen aber Stoffwechselvorgänge in einer Form ab, die nie einen *steady state* erreicht. In solchen Fällen können sinnvolle Bilanzen erst dann aufgestellt werden, wenn der Stoffwechsel, nach Durchlaufen von verschiedenen *unsteady states*, wieder in den Ausgangszustand (meist einen *steady state*) zurückgekehrt ist. Dies sei am Beispiel einer Stickstoffbilanz betrachtet. Nehmen wir als Voraussetzung an, daß die Konzentrationen der Intermediärstoffe von Verdauung,

gespeichert sein. Der Vergleich von Aufnahme und Ausscheidung erlaubt somit die Aufstellung einer Stickstoffbilanz. An Hand dieser Bilanz kann wohl der Stickstoffumsatz innerhalb der beobachteten vierundzwanzig Stunden beurteilt werden. Ein Rückschluß auf das Verhalten während einer Teilperiode ist aber nicht möglich. (Im Fall einer Stickstoffbilanz ist das selbstverständlich, in anderen Fällen ist die Versuchung, aus Bilanzen auf Teilperioden zu schließen, großer. Das ist aber nur dann statthaft, wenn während der ganzen Bilanzperiode ein *steady state* geherrscht hat.)

Im Zusammenhang mit Stoffwechselbilanzen wird häufig von „Gleichgewicht“ gesprochen. Am häufigsten zitiert wird das Stickstoffgleichgewicht, das physiologisch wichtigste ist das der Calorienbilanz. Dem allgemeinen Gebrauch entsprechend, ist ein Stoffwechsel im Gleichgewicht, wenn Aufnahme und Abgabe sich die Waage halten. Trotzdem ist der Ausdruck Gleichgewicht unglücklich gewählt. Die Erklärung,

tive Bilanz sollten deshalb vorgezogen werden.

Bedeutung der Stoffwechselendprodukte und ihrer Ausscheidung für die Messung des Energiewechsels

Die bereits beschriebene Berechnung der Eiweißverbrennung (S. 15) zeigt, daß wohl der größte Teil des in Form von Eiweiß zugeführten Stickstoffes im Harn erscheint, ein gewisser Prozentsatz aber auch im Stuhl. Der Verlust von Stickstoff durch

Haare und Nagel ist sehr gering und beträgt etwa 30 mg täglich (29). Wesentlicher sind bereits die Verluste durch die *Haut*. Unter Ruhebedingungen beträgt die tägliche Ausscheidung etwa 70 mg N (30). Bei leichten Arbeiten steigt sie rasch an und kann bei schweren Arbeiten oder starkem Schwitzen Werte bis zu 220 mg pro Stunde erreichen (30, 31, 32). Diese verhältnismäßig hohen Stickstoffmengen im Schweiß entstehen aber wahrscheinlich durch vermehrten Eiweißabbau und senken deshalb die Ausscheidung im Harn nicht. In der *Expirationsluft* konnte selbst bei langdauernden Versuchen kein Ammoniak nachgewiesen werden (33, 34).

Die Stickstoffausscheidung im Schweiß besteht im wesentlichen aus Harnstoff und Ammoniak und kann bei der Berechnung des Gasstoffwechsels wie der Harnstickstoff behandelt werden. Der Stickstoffgehalt des *Stuhles* stammt dagegen größtenteils aus Eiweiß. Dieses Stuhleiweiß besteht unter physiologischen Bedingungen nicht aus Nahrungs-eiweiß, sondern aus den nicht zurückresorbierten Überresten der Darmsekrete (35). ALBANESE (36) hat aus dem Stuhl von Kindern ein Eiweiß isoliert, das er Fecanin nannte und das etwa 22% des Stuhlstickstoffes enthält. PRITSCH (37) hat die Konstanz der Zusammensetzung des Stuhles unter verschiedenen diätetischen Bedingungen gezeigt. Die Zunahme des Stuhleiweißes nach Fleischgenuß scheint mit vermehrter Verdauungstätigkeit, nicht mit mangelhafter Resorption zusammenzuhängen (38, 39). Woraus die Stuhleiweiße im einzelnen bestehen, ist noch weitgehend unbekannt. Beim Menschen machen Bakterien nicht mehr als 11% des getrockneten Stuhles aus (40).

Da die Stickstoffausscheidung im Stuhl aus Eiweiß besteht, das der Verbrennung entgeht, darf man (unter Berücksichtigung des Schweißes) den Stickstoff des *Harnes* als einziges stickstoffhaltiges Endprodukt des Eiweißstoffwechsels betrachten und mittels der geeigneten Beziehungen (Tab. 4) in die Berechnung des Gasstoffwechsels einführen. (Die Berechnung Harn N \cdot 6,25 = Eiweißzufuhr vernachlässigt dagegen den Eiweißgehalt des Stuhles.) Wird Harnstoff in der Berechnung zugrunde gelegt, so bleibt außerdem der Gehalt des Harnes an Ammoniumsalzen, Harnsäure und Aminosäuren unberücksichtigt. Enthält der Harn pathologische Mengen Eiweiß, so muß dieses entsprechend dem Stuhleiweiß behandelt, d. h. bei der Berechnung der Stickstoffbilanz einbezogen, bei der Berechnung der Wärmebildung außer acht gelassen werden. Für den Stickstoffgehalt von Arzneimitteln sind Korrekturen nötig. Soll mit Sicherheit nur die während einer bestimmten Versuchsperiode verbrannte Menge Eiweiß berechnet werden, so muß die Versuchsperson zwei Tage vorher mit gleichmäßiger Kost ernährt werden. Für kurzdauernde Versuche ist es selbst dann notwendig, größeren Abstand von der letzten Mahlzeit einzuhalten.

Die Ausscheidung von Fett im Stuhl ist unter normalen Verhältnissen durch intestinale Sekretion und nicht durch mangelhafte Resorption zu erklären. HILL und BLOOR (41) zeigten, daß die Zusammensetzung des Stuhlfettes von der Nahrung weitgehend unabhängig ist, und später wurde nachgewiesen, daß bei fettreicher Ernährung nahezu ebensoviel Fett ausgeschieden wird wie bei fettfreier (42).

Da, in sehr groben Annäherungen, die Ausscheidung von Eiweiß und Fett im Stuhl als konstant angesehen werden kann, wird von manchen Autoren auf ihre Bestimmung verzichtet und eine Korrektur eingeführt. RUBYER (8) gibt die Brennwärme von 1 g organischer Substanz im Stuhl zwischen 6,06 Cal und 6,40 Cal an, 6,2 ist ein brauchbarer Mittelwert. Zur Kennzeichnung einer in einer bestimmten Periode gebildeten Stuhlmenge ist es zweckmäßig, vor und nach dem Versuch Carmin oder Kohle zu geben. Die Vollständigkeit der Bilanz verdient bei Arbeiten über Eiweiß

oder Fettstoffwechsel die aufmerksamste Beachtung des Experimentierenden und des kritischen Lesers

Bei der Messung der *Kohlendioxidausscheidung* unterlaufen die meisten Fehler durch Nichtbeachtung des *steady state*. So hyperventilieren manche nervöse Personen bei der Bestimmung des Grundumsatzes unter dem Eindruck der Untersuchung. Durch die gesteigerte Atmung wird vermehrt Kohlendioxid abgeatmet und der *R Q* steigt. Die vermehrte Ausscheidung von Kohlendioxid kann verhältnismäßig lang anhalten, weil das aus dem Plasma abgeatmete Gas laufend aus den Zellen ergänzt wird und dadurch der Partialdruck im Blut nur langsam auf Werte sinkt, die Symptome der Alkalose hervorrufen. Dem als Auspumpung bekannten Phänomen folgt eine kompensatorische Hypopnoe, während der der *R Q* sinkt. Die Periode der Hypopnoe kann jedoch bereits außerhalb der Untersuchungsspanne liegen. Neben dieser Störung des *steady state* bezüglich der Kohlendioxidbil- lung durch Hyperventilation gibt es andere, die mit der Pufferfunktion des Bicarbonates zusammenhängen. Werden im Stoffwechsel vermehrt Säuren gebildet, so entsteht aus Bicarbonat undissoziierte Kohlensäure und aus dieser Kohlendioxid. Diese puffernde Reaktion ist gleich bedeutend mit einer Erhöhung des Partialdruckes des Kohlendioxides im Blut und führt zu vermehrter Abatmung. Solche Fälle kommen vor bei der Entstehung von Keton säuren bei Fettverbrennung oder Diabetes oder der Bildung großer Mengen Milchsäure (bis 3 g sec⁻¹) bei körperlicher Arbeit⁽⁴³⁾. Die dadurch hervorgerufene Erhöhung des *R Q* ist natürlich nicht Ausdruck der Stoffwechseltätigkeit, da das ausgeatmete Kohlendioxid nicht direkt aus Verbrennungsvorgängen stammt. Das umgekehrte Verhalten setzt ein, wenn die Milchsäure nach Beendigung der Arbeit verbrannt oder zu Glykogen resynthetisiert wird, das aus Verbrennungsprozessen stammende Kohlendioxid geht bei der Wiederherstellung der normalen Pufferverhältnisse in Bicarbonat über und wird nicht ausgeatmet. Ähnliche Verhältnisse treten häufig schon bei scheinbar geringfügigen Eingriffen auf. So führt z. B. die Infusion von Fructose sehr rasch zur Bildung von Milchsäure beziehungsweise Brenztraubensäure und damit auf dem eben geschilderten Weg zu einer Erhöhung des *R Q*, der natürlich nicht als Ausdruck vermehrter Kohlenhydratverbrennung verwertbar ist.

ROSENBATH⁽⁴⁴⁾ hat die Feststellung gemacht, daß die Zufuhr von Bicarbonat nicht zu einer nennenswerten Änderung der Kohlendioxidausscheidung durch die Lunge führt. Zellwände sind für Kohlensäure und Kohlendioxid nicht aber für Bicarbonat durchlässig (HASTINGS⁽⁴⁵⁾) und zugeführtes Bicarbonat wird deshalb lediglich im Plasma und in den extracellulären Flüssigkeiten bis zu seiner Ausscheidung durch den Harn zurückgehalten. Die Zufuhr von Bicarbonat ist rein gasanalytische Versuche also nicht wesentlich. (Dagegen können bei Alkalose beträchtliche Mengen von Bicarbonat durch den Harn ausgeschieden werden.) Auch der Einfluß von Ammoniumchlorid auf den Gasaustausch ist gering, da nur in den extracellulären Flüssigkeiten das Gleichgewicht



nach rechts verschoben wird, ein großer Teil der freigesetzten Kohlensäure aber in die Zellen eindringt und von den dortigen Puffersystemen aufgenommen werden kann. Dieses Verhalten setzt die Ammoniumchloridacidose in einen gewissen Gegensatz zu den echten metabolischen Acidosen, bei denen die Säuren auch intracellulär vorkommen und wie erwähnt große Mengen Kohlendioxid abgeatmet werden. Eine Reihe weiterer Faktoren, die die Kohlendioxidausscheidung beeinflussen, ist in Tabelle 6 zusammengestellt⁽⁴⁶⁾. Aus diesen Gründen ist es zweckmäßig, Bicarbonat und Koh-

lendioxyd in zweifelhaften Fällen vor und nach dem Versuch zu bestimmen und falls sie nicht gleich sind den Versuch zu verwerfen

Tabelle 6 *Beeinflussung der Kohlendioxydausscheidung*

-
- I Vermehrung der CO_2 Abatmung über das Maß der Oxydationen hinaus durch
- a) Hyperventilation (Auspumpung)
 - b) Säurebildung
 - aa) Milchsäure bei schwerer Arbeit Krämpfen Asphyxie Adrenalin-gabe Insulingabe
 - bb) Ketosäuren bei Diabetes oder Kohlenhydratmangel-diat
 - c) Säureretention Nephritis Uramie Lebercoma
- II Verminderung der CO_2 Abatmung (CO_2 Retention) durch
- a) Hypoventilation
 - b) Säureabbau und Verbrauch von Bicarbonat zur Wiederherstellung des normalen Puffersystems
 - aa) Milchsäure in der Erholungsphase der Muskelarbeit
 - bb) Ketosäuren bei Insulintherapie Besserung eines Diabetes oder Beendigung einer Kohlenhydratmangel-diat
 - c) Säureausscheidung im Harn
 - d) Säureverlust durch Erbrechen
 - e) Alkalose
 - aa) Verwendung von CO_2 als Pufferung
 - bb) Alkalisausscheidung als Bicarbonat
-

Der Sauerstoffverbrauch der Muskelarbeit bietet ebenfalls ein lehrreiches Beispiel für die bei Stoffwechselmessungen notwendigen Überlegungen. Abbildung 1 zeigt daß bei Beendigung einer Arbeit die erhöhte Sauerstoffaufnahme nicht sofort zu Ruhewerten zurückkehrt, sondern eine gewisse Zeit anhält. Soll der mit einer Arbeit verbundene Sauerstoffverbrauch bestimmt werden, so muß die gesamte Sauerstoffaufnahme vom Beginn der Arbeit bis zur Wiedererreichung der Ausgangsgröße gemessen werden. Die Differenz mit der in einem gleichen Intervall bei Ruhe verbrauchten Sauerstoffmenge ist gleich dem Sauerstoffmehrerbrauch (Bestimmung im Bilanzverfahren zwischen zwei steady states). Kann eine nicht erschöpfende Arbeit so lange gleichmäßig fortgesetzt werden, bis ein steady state erreicht wird, so wird in jedem Zeitabschnitt die Sauerstoffmehraufnahme gleich dem Sauerstoffmehrerbrauch. Die Berechnung des Sauerstoffverbrauches einer gleichmäßig fortgesetzten Arbeit kann dann aus den Ergebnissen der Analyse eines Intervalles und der Dauer der Arbeit erfolgen. Wenn der Sauerstoffverbrauch 2 l/min übersteigt, kann auch beim Gesunden ein steady state nicht mehr erreicht werden. Rasch fortschreitende Erschöpfung kennzeichnet diesen Zustand. An der Grenze zwischen erschöpfender Arbeit und Arbeit im steady state kann die Sauerstoffaufnahme konstant sein und gleichzeitig die Sauerstoffschuld laufend zunehmen. In solchen Fällen ist die Sauerstoffaufnahme in einem Intervall mit scheinbarem steady state nicht repräsentativ für den Sauerstoffverbrauch.

Messung des Gesamtstoffwechsels

LAVOISIER hat bereits die zwei wichtigsten Methoden zur Messung von Wärmebildung und abgabe durch den Stoffwechsel verwendet: die direkte Calorimetrie und die gasanalytische Bestimmung.

Die Entwicklung der exakten *direkten Calorimetrie* geht auf RIBNER zurück. RIBNER'S Apparat war für Untersuchungen an Hunden gebaut, nahezu gleichzeitig konstruierte ATWATER wie RUBNER ein Schuler VOIS zusammen mit dem Physiker ROSA das erste für die Arbeit am Menschen brauchbare Calorimeter (47). F. G. BENEDICT führte in diesem Apparat die Atmung im geschlossenen System ein (48). Vor allem von BENEDICT, LUSK und DUBOIS stammen zahlreiche Untersuchungen mit dieser Apparatur. Abbildung 2 gibt das Prinzip wieder. Eine gute Beschreibung gibt LUSK (49).

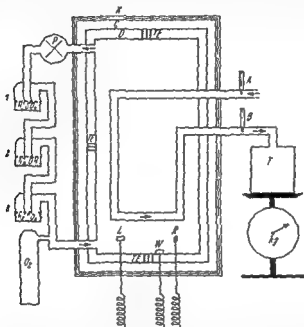


Abb 2 Schematische Darstellung eines Respirationscalorimeters (modifiziert nach Lusk (18))

Ventilationssystem. Der Ventilator treibt die Luft durch die Absorptionsröhren, in denen in 1 der Wasserdampf vom Versuchsobjekt, in 2 das Kohlendioxid vom Versuchsobjekt und in 3 der Wasserdampf aus dem Alkali zurückgehalten wird. Sauerstoff wird nach Bedarf zugegeben.

Gasanalyse. Zunahme von 1 = Wasserabgabe der Versuchsperson. Zunahme von 2 plus 3 = Kohlendioxidabgabe. Abnahme des Sauerstofftanks = Sauerstoffverbrauch.

Calorimeter. 1 und 2 Thermometer für die Temperatur der Luft, die durch die kupfernen Wände d.
3 Thermometer für die Temperatur der Luft, die durch die kupfernen Wände d.

Die Thermoelemente geben Temperaturdifferenzen zwischen der inneren und der äußeren Kupferwand an, die durch Kühlung oder Erwärmung der äußeren ausgeglichen werden, so daß das Calorimeter keine Wärme abgibt.

Calorimetrie. (Mittlere Differenz von A und B) (Liter Wasser) + (Gramm Wasser in 1) (Temperatur des Calorimeters) (Wärmeäquivalent des Körpers) (Wärmeäquivalent des Körpers)

* Verdunstungswärme für 1 g Wasser bei 20°

** Experimentell zu bestimmen

*** 0,83

**** Bei Weglassung des letzten Summanden stellt die Summe die Gesamtcalorienabgabe dar

Die Pioniere der *gasanalytischen Calorimetrie* waren REGNAULT und REISET (1849) die als erste das ausgeschiedene Kohlendioxyd maßen, der wichtige Fortschritt einer genauen gasanalytischen Technik ist das Verdienst von BIDDER und SCHMIDT in Dorpat. Auch in der Schule VOIRS ist die Methode ausgebaut worden. Die gasanalytische Calorimetrie kann in sogenannten offenen Systemen (nach ZUNTZ und GERPERT oder TISSOT) oder geschlossenen (nach F. G. BENEDICT) erfolgen.

In den älteren, *offenen Systemen* atmet die Versuchsperson Gas aus einem Vorratsgefäß oder Luft ein, das ausgeatmete Gas wird in geeigneten Behältern (meist Spirometern) gesammelt. Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxydbildung können aus der Zusammensetzung des eingeatmeten Gases und aus den Ergebnissen der Analyse des ausgeatmeten Gases berechnet werden. Für Zwecke der Forschung ist das TISSOTSche Prinzip (50) besonders geeignet, da Fehler oder Ungenauigkeiten in den Ergebnissen der Berechnung zum Ausdruck kommen (51). Der DOUGLASSACK (52) ist ein tragbarer Behälter, in dem die ausgeatmete Luft auch bei Fortbewegung der Versuchsperson gesammelt werden kann.

Das Prinzip des *geschlossenen Systems* (53) gleicht dem im Calorimeter geschilderten. BENEDICTS erster Apparat konnte den Sauerstoffverbrauch sowie die Kohlendioxydbildung messen. Später wurde auf die Kohlendioxydmessung verzichtet (54). ROTH führte Ventile zur Aufrechterhaltung des Gaskreislaufes ein (55). Gleichzeitig mit ROTH entwickelte KROGH einen Apparat auf den gleichen Grundlagen (56). Abbildung 3 zeigt das Prinzip. KNIPPING hat im Benedict-Roth-Apparat die Messung des Kohlendioxydes wieder möglich gemacht. Im Knippingschen Spirometer erfolgt die Absorption des Kohlendioxydes in 47% Kalilauge, aus der es durch verdünnte Schwefelsäure ausgetrieben und volumetrisch gemessen wird (57). Die Technik ist jedoch schwierig. Deshalb wird in der Regel in den Apparaten mit geschlossenem

System nur der Sauerstoffverbrauch gemessen. Für die Bestimmung des Grundumsatzes ist dies, wie oben beschrieben, ausreichend, da dabei der R/Q konstant ist (Unter anderen Bedingungen kann der durch Nichtbeachtung des R/Q hervorgerufene Fehler bis zu 36% betragen). Die Versuchstechnik bei Verwendung der Apparate mit geschlossenem System ist einfach. Durch im Laufe der Zeit entstandene Undichtigkeiten im Gaskreislauf, aber auch durch ungenügende Kalibrierung der Meßgeräte (Thermometer, Kymograph usw.) können beachtliche Ungenauigkeiten entstehen.

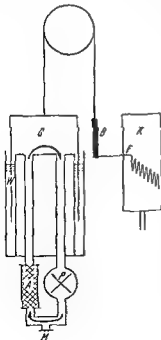


Abb 3 Schematische Darstellung eines Spirometers nach BENEDICT ROTH

und einatmet Kohlendioxyd der Ausatemluft aus der Alkalipatrone A absorbiert. Das Wasserseigel B dient

Eine besondere Eigenart dieser Fehler ist es, daß sie lange unentdeckt bleiben, wenn nicht durch Kontrollen überprüft wird, ob Doppelbestimmungen innerhalb 5% übereinstimmen und der Grundumsatz dauernd zur Verfügung stehender Personen in engen Grenzen konstant bleibt. Veröffentlichungen, die Messungen des Gastoßwechsels enthalten, sollten immer die Art der angewandten Apparatur angeben sowie die Ergebnisse von Doppelbestimmungen an Normalen.

Grundumsatz

Der „Grundumsatz“ ist die Größe des Stoffwechsels am Morgen, zwölf bis vierzehn Stunden nach der letzten Mahlzeit, wenn die Versuchsperson liegt und sich völlig ruhig verhält. Seine Bestimmung ist das in der Klinik wichtigste Experiment auf dem Gebiete des Energiwechsels. BEREDICT verwendet den Ausdruck „Nuchternumsatz“. Dieser Bezeichnung entspricht der vielerorts übliche „Ruh-Nuchternwert“, welcher die Verhältnisse am besten wiedergibt. KNOWN hat darauf hingewiesen, daß der Stoffwechsel während des Schlafes noch niedriger ist mit dem Grundumsatz also nicht die Grundgröße des Stoffwechsels bestimmt wird. Er hat deshalb vorgeschlagen, „Standardumsatz“ zu verwenden. In der Praxis hat sich aber die Bezeichnung „Grundumsatz“ so durchgesetzt, daß sie beibehalten wird. Eine gewisse Berechtigung dafür kann daraus abgeleitet werden, daß die Grundumsatzbedingungen die brauchbarste Ausgangssituation für Stoffwechseluntersuchungen darstellen. Der Grundumsatz also die Grundlinie für die Ergebnisse solcher Versuche ist.

Bei der Beurteilung pathologischer Veränderungen des Energiwechsels oder der Wirkung von Drogen und Nahrungsmitteln muß in jedem Einzelfall entschieden werden, ob der Grundumsatz als solcher verändert ist oder Vorgänge innerhalb des Stoffwechsels beeinflußt werden. Von einer Erhöhung des Grundumsatzes kann nur gesprochen werden, wenn bei der Bestimmung Ruhnuchternbedingungen eingehalten wurden, wie dies beispielsweise bei der Kontrolle einer Thyreotoxikose oder bei chronischer Zufuhr von Thyroxin möglich ist. Dagegen sollte die spezifisch dynamische Wirkung der Nahrungsmittel oder die umsatzsteigernde Wirkung des Adrenalins nicht als Grundumsatzsteigerung bezeichnet werden. Der Grund hierzu ist nicht akademisch. Der Grundumsatz ist bei definitionsgemäßer Verwendung ein Abbild des Gesamtumsatzes und die wenigen Mittel und Umstände, die ihn zu verändern vermögen, stören auch den Gesamtumsatz während die spezifisch-dynamische Wirkung und die Umsatzsteigerung durch eine Reihe von Drogen sich zum Gesamtumsatz addieren. Von einer Veränderung des Grundumsatzes darf man auf einen veränderten Gesamtumsatz schließen. Der Schluß von einem normalen Grundumsatz auf einen normalen Gesamtumsatz ist ebenfalls allgemein üblich, wahrscheinlich aber nur bedingt erlaubt.

Normalwerte des Grundumsatzes

HARRIS und BENEDICT (58) haben vielgebrauchte Normalwerte für den Grundumsatz angegeben. deren mathematischer Ausdruck folgendermaßen lautet:

$$h = 66,4700 + 13,7516w + 5,0033s - 6,7550c \text{ für Männer,}$$

$$h = 65,0155 + 9,5034w + 1,8496s - 4,6756c \text{ für Frauen,}$$

daß h die Wärmebildung in 24 Stunden, w das Gewicht in kg, s die Größe in cm

gleichzeitig aber auch gezeigt daß eine genaue Proportionalität zwischen dem Sauerstoffverbrauch von Schnitten anderer Gewebe (Hirnrinde [Tab 7] Nierenrinde, Milz Lunge) und dem Grundumsatz pro Gewichtseinheit nicht besteht, wenn auch hier eine allgemeine Tendenz in gleicher Richtung vorzuliegen scheint. Auf den Stoffwechsel des gesamten Tieres bezogen, spielt jedoch der Sauerstoffverbrauch der Leber als dem schwersten Organ unter den untersuchten mengenmäßig die größte Rolle. Von noch größerer Bedeutung für die Gesamtbilanz wäre der Ruheumsatz des Muskelgewebes, befriedigende Messungen dieser Größe sind aber noch nicht gelungen.

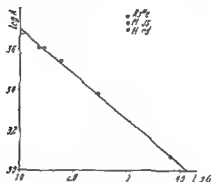


Abb 4. Beziehung zwischen der Cytochromoxydase der Leber und dem Körpergewicht (nach HUCKEL und CAMPBELL (67))

Abszisse: Logarithmus des Körpergewichtes (G). Ordinate: Logarithmus der Aktivität der Cytochromoxydase (A), berechnet als Sauerstoffverbrauch pro mg Leber N . Die Gleichung der Geraden lautet:

$$\log A = 3.934 - 0.237 \log G$$

Unter Verwendung der Angabe von KLEIBER (66) daß der Grundumsatz (GU) der Größe $G^{3/4}$ proportional ist, gilt:

$$(GU) = k G^{3/4}$$

Daraus berechnet sich der Sauerstoffverbrauch für eine Gewichtseinheit Gewebe (S):

$$\frac{(GU)}{G} = S = \frac{k G^{3/4}}{G} = k G^{-1/4}$$

Oder nach Logarithmieren:

$$\log S = \log k - 0.25 \log G$$

Dieser Ausdruck entspricht dem der experimentellen Geraden. Für den Stoffwechsel eines ganzen Organes gilt unter der Voraussetzung, daß bei allen Tieren der Stoffwechsel eines bestimmten Organes den gleichen Anteil am Grundumsatz hat:

$$(\text{Organstoffwechsel}) = (GU) \cdot k = k G^{3/4}$$

Tabelle III. Das Verhältnis von Cytochromoxydase Aktivität zum Körpergewicht (67)

Für Erklärungen siehe Unterschrift zu Abb. 4

Gewebe	Arten	Bezugssystem der Fermentaktivität	Proportionalität zu
Leber	Maus Ratte Hund	pro mg Leber N	Gewicht ^{-0.24}
Skelettmuskel	Ratte (65–450 g)	pro mg Frischgewicht	Gewicht ^{-0.24}
Herzmuskel	Ratte Hund	pro mg Frischgewicht	Gewicht ^{-0.33}
Niere	Ratte Maus	pro Gesamtorgan	Gewicht ^{-0.70}

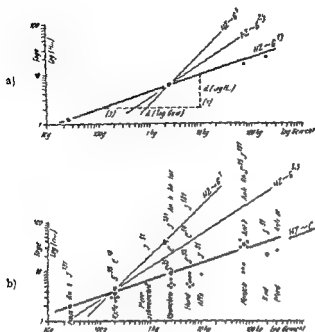


Abb 5 Beziehung zwischen der Halbwertszeit der Serumalbumine und dem Körpergewicht (nach MATHIAS (69))

Abb a Experimentelle Ergebnisse an ^{125}I -Albuminen nach MATHIAS

Abb b Werte der Literatur für unterschiedliche Variierung in vivo und in vitro und für verschiedene Lebewesen

Die Ergebnisse der beiden Abbildungen lassen sich durch folgende Beziehung beschreiben

$$\begin{aligned} d(\log HZ) &= \frac{1}{2} d(\log G) = d(\log G^{1/2}) \\ \log HZ &= \log C + \log G^{1/2} = \log (C \cdot G^{1/2}) \\ HZ &= C \cdot G^{1/2} \quad (G = \text{Gewicht}) \end{aligned}$$

Bezieht man die Geschwindigkeit der Neubildung der Serumproteine auf den gesamten Organismus so gilt

$$HZ = C \cdot G^{1/2} = \frac{(\text{Menge des Gesamtserumproteins}) \cdot \ln 2}{(\text{Neubildungsrate des Serumproteins})}$$

Unter der Voraussetzung daß die Menge des Gesamtserumproteins $\approx k \cdot G$ ist gilt

$$(\text{Neubildungsrate des Serumproteins für den gesamten Organismus}) = \frac{k \cdot G \cdot \ln 2}{C \cdot G^{1/2}} = A \cdot G^{1/2}$$

Damit besteht Proportionalität mit der Oberfläche beziehungsweise dem Grundumsatz. Zur Berechnung der Erneuerung des Serumproteins pro Gewichtseinheit Tier gilt

$$\frac{\text{Neubildungsrate}}{G} = \frac{A \cdot G^{1/2}}{G} = A \cdot G^{-1/2}$$

ALVAEL und CAMPBELL (67) haben später an Mäusen, Ratten und Hunden gezeigt, daß die Aktivität der Cytochromoxydase selbst dann noch dem Grundumsatz proportional ist, wenn die Messung nicht im Schnitt, sondern im Homogenat erfolgt (Die Cytochromoxydase ist das Enzym, das die Oxydation des Wasserstoffes aus den Dehydrierungen und damit den größten Teil des Sauerstoffumsatzes besorgt.) Auch der Gehalt der Gewebe an Cytochrom c, das zu der Oxydase in enger funktioneller Beziehung steht, nimmt in der Reihe Maus, Kaninchen, Hund, Pferd proportional dem auf das Gewicht bezogenen Grundumsatz ab (68). Diese Befunde lassen nicht entscheiden, ob der Grundumsatz durch den Gehalt der Gewebe an Cytochromoxydase bestimmt ist, oder ob der Cytochromoxydasegehalt an die Stoffwechselbedürfnisse des Tieres angepaßt wird. Sie erklären aber doch zumindest die Konstanz des Grundumsatzes in kurzdauernden Versuchen. Darüber hinaus kann mit Homogenaten auch die Muskulatur untersucht werden. Die dabei erhobenen Cytochromoxydasewerte sprechen dafür, daß die Muskulatur sich wie die Leber verhält (Abb. 4 und Tab. 8). Neben dem in vitro gemessenen Sauerstoffverbrauch von Gewebsschnitten und Homogenaten hat sich auch der Umsatz gewisser Eiweiße als vom Grundumsatz abhängig erwiesen. MÄLLER (69) hat nämlich gezeigt, daß die Geschwindigkeit von Auf- und Abbau gewisser Serumproteine bei einer Reihe von Tieren dem Grundumsatz proportional ist, so ist die Halbwertszeit bei der Maus erheblich kürzer als bei der Ratte usw. (Abb. 5). Vermutlich werden sich noch weitere Reaktionen, deren Größen der des Grundumsatzes proportional sind, finden.

Eine geschlossene Betrachtung der Ergebnisse ist im Augenblick noch nicht möglich. Vor allem ist es völlig ungewiß, durch welche Mechanismen die Proportionalität zwischen Grundumsatz und Körperoberfläche hervorgerufen wird. Die momentane Wärmeabgabe des Tieres fällt als Erklärung jedenfalls aus, da der Grundumsatz in weiten Grenzen von der Außentemperatur und von der von Tier zu Tier verschiedenen Isolierung durch Fell und Federn unabhängig ist. Mit Sicherheit ablehnen kann man Hypothesen, die den Grundumsatz auf die sogenannte „aktive Protoplasma-masse“ beziehen oder den hohen Grundumsatz kleiner Tiere auf einen verhältnismäßig höheren Gewichtsanteil „aktiver Organe“ zurückführen.

Gegen die Messung der Körperoberfläche als Bezugssystem für die Bestimmung des Grundumsatzes wurde zunächst eine Reihe theoretischer Bedenken erhoben. Die warmabgebende Fläche des Körpers stimmt nicht mit der gesamten Körperoberfläche überein (S. 39). Dieser Tatsache wird jedoch durch den ohnehin experimentell ermittelten Proportionalitätsfaktor Rechnung getragen. Das gleiche gilt für den Einwand PFAUNDLERS (70), daß es wegen des wechselnden Streckungszustandes der Haut keine absoluten Körperoberflächen gibt, und für die verschiedenen Temperaturen der Oberflächen von Rumpf und Gliedern. Zusammen mit einem Faktor kann man auch eine der Oberfläche proportionale Größe, wie etwa die Silhouette, verwenden (63, 71). Trotzdem ist das physiologisch sinnvollere Maß natürlich die Oberfläche selber.

Der älteste Versuch, die Oberfläche eines Menschen zu messen, wurde von JOHN ABERNETHY 1793 veröffentlicht (nach 12), jedoch kommt das Verdienst der ersten sorgfältigen Untersuchung MEER (72) zu. Die Meersche Formel für die Oberfläche beträgt

$$22,312 (\text{Gewicht in kg})^{0,725} = (\text{Oberfläche in dm}^2)$$

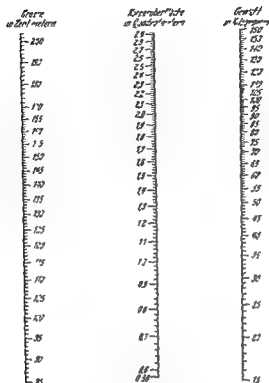


Abb. 6 Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche nach der Formel von Du Bois und Du Bois aus Größe und Gewicht (nach den Wissenschaftlichen Tabellen der Firma Georg, Basel 1953)

Tabelle 9 Berechnung der Oberfläche des Körpers nach der linearen Formel (73-12)

Kopf	$1 D \cdot 0,308$
	D Umfang um Spitze des Kinnes und Höhe des Scheitels
	B Umfang um Hinterhaupt und Stirne, unmittelbar über den Augenbrauen
Arme	$F (G + H + I) \cdot 0,611$
	F Spitze des Acromions zum unteren Radiusende bei gestrecktem Arm
	G Umfang unmittelbar unter der Achsel
	H größter Umfang des Unterarms
	I kleinster Umfang des Unterarms (oberhalb des Ulnakopfschens)
Hände	$J A \cdot 2,22$
	J distales Radiusende volar zur Spitze des zweiten Fingers
	A Umfang der offenen Hand (ausschl. Daumen) um die metacarpophalangealen Gelenke
Körper	(einschließlich Hals, Bruste und äußerer Genitale)
	$L (M + N) \cdot 0,703$
	L oberes Ende des Manubrium sterni zum oberen Ende der Symphyse
	M Bauchumfang in der Höhe des Nabels
	N Brustumfang in der Höhe der Mamille beim Mann unmittelbar oberhalb der Brust bei der Frau
Ober- schenkel	$O (P + Q) \cdot 0,508$
	O Spitze des Trochanter major zur Spitze der Patella (Beine adduziert)
	P Umfang unmittelbar unterhalb des Damms
	Q Umfang der Hüften und des Gesäßs in der Höhe des Trochanters

Fortsetzung S. 34

Unter

schenkel $RS \ 140$ R Fußsohle bis zur Spitze der Patella S Umfang an der Spitze der Patella

Fuße

 $T(U + V) \cdot 104$ T Länge des Fußes (große Zehe) U Umfang des Fußes am Grundgelenk der kleinen Zehe V kleinster Knochenumfang (gerade oberhalb der Malleoli)

Die Konstanten geben bei symmetrischen Körperteilen die Oberfläche für beide Seiten.
Für die gesamte Oberfläche müssen die sieben Größen addiert werden

Die Werte aus der Mehschen Formel erwiesen sich bald als zu hoch und verschiedene Verbesserungen wurden vorgeschlagen. Die Oberflächenformel von DuBois und DuBois (73) gilt heute als die beste

$$(\text{Oberfläche in cm}^2) = (\text{Gewicht in kg})^{0.725} \cdot (\text{Größe in cm})^{0.725} \cdot 71,84$$

Sie wird gewöhnlich in der Form eines Nomogrammes gebraucht (Abb. 6). Neben der eben zitierten haben DuBois und DuBois auch noch eine sogenannte lineare Formel

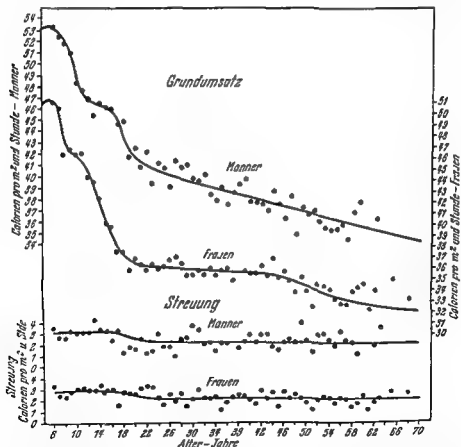


Abb. 7 Mittelwerte des Grundumsatzes und der Streuungen für alle Altersstufen (Punkte), die Kurven stellen die mit statistischen Mitteln geglätteten Verbindungen dieser Punkte dar (nach BOOTHBY, BERKSON und DUNCAN (75))

Tabelle 10 Grundumsatz in Calorien pro Quadratmeter Körperoberfläche (nach DuBois) und pro Stunde (75 °C °C)

Alter	Männer			Frauen		
	Boothby* u 1	Lewis** u 1	Fleisch***	Boothby* u 2	Lewis** u 2	Fleisch***
1	—	—	53 0	—	—	53 0
2	—	56 9	52 4	—	52 9	52 4
3	—	51 5	51 3	—	51 3	51 2
4	—	52 6	50 3	—	49 9	49 8
5	—	51 0	49 3	—	48 4	48 4
6	53 0	49 6	48 3	50 5	46 9	47 0
8	51 5	46 9	46 3	46 7	44 0	43 8
10	48 0	43 6	44 0	45 7	41 4	42 5
12	46 8	41 5	42 5	43 9	39 7	41 3
14	46 4	41 1	42 1	41 1	36 8	39 2
16	45 5	—	41 4	38 6	—	36 9
18	42 9	—	40 0	37 0	—	35 9
20	41 6	—	38 6	36 3	—	35 3
25	40 3	—	35 5	36 0	—	35 2
30	39 6	—	36 8	35 8	—	35 1
35	38 9	—	36 5	35 7	—	35 0
40	38 1	—	36 3	35 5	—	34 9
45	37 6	—	36 2	35 3	—	34 5
50	37 6	—	35 8	34 6	—	33 9
55	37 3	—	35 4	34 4	—	33 3
60	37 3	—	34 9	34 8	—	32 7
70	37 1	—	34 4	32 4	—	32 2
80	37 0	—	33 8	32 2	—	31 1
90	37 4	—	33 2	32 0	—	31 1
100	—	—	33 0	—	—	30 9

* nach (5) ** nach (76) *** nach (7)

(Tab. 1) angegeben. Nur Erwachsene von normalem Körperbau beträgt der Fehler bei der Formel $\pm 17\%$. Die lineare Formel erlaubt jedoch auch die Bestimmung der Oberfläche von Personen mit außergewöhnlicher Körperform von Amputierten, Zwergen, sehr unterernährten und sehr fetten Personen mit dem gleichen Grad der Genauigkeit.

Während die Methodik der Bestimmung der Körperoberfläche heute große Genauigkeit ermöglicht, mußten die Faktoren, die den Grundumsatz zur Oberfläche in Beziehung setzen, mit der Zeit verschiedentlich verbessert werden. Dies war hauptsächlich bedingt durch die bessere Standardisierung der Methode und die Vergrößerung der zur Verfügung stehenden Vergleichsserien. Auf die Benedictischen Tabellen wurde bereits hingewiesen. Weiterhin waren auch die Standardwerte von Allen und DuBois (74), die mehrfach abgeändert wurden. Ihre modernste Formulierung haben sie in den Werten von Boothby, Berkson und Davis (75) (Abb. 7, Tab. 10). Die Voraussage des Grundumsatzes mit diesen Werten zusammen mit der Oberfläche, Formel von DuBois, ist genauer als die mit jeder anderen Methode. Knoblich Normalwerte sind unter anderen als klinischen Bedingungen (S. 27) gewonnen (vorhergehende erweitere Ernährung (60)) und deshalb zur Bestimmung des Grundumsatzes für den klinischen Betrieb nicht geeignet. Werte für Kinder, bei welchen durch verschiedene

Wachstumsperioden die Probleme verwickelt werden, geben LEWIS, DUAL und IURF (76) an (Die Werte der alten Autoren wie MAGNUS LEVY sind, da die Untersuchungsbedingungen nicht unseren heutigen Grundumsatzbedingungen entsprachen, meist zu hoch)

Die „Normalwerte“ von BOOTHBY, BERKSON und DUNN wurden an Patienten, meist bei einer ersten Untersuchung, gewonnen. Diese Werte liegen für geübte Versuchspersonen um etwa 10% zu hoch. Auch bei Patienten, die wiederholte Grundumsatzbestimmungen durchmachen, sinkt durch Gewöhnung an echte Ruhebedingungen der Grundumsatz um etwa 10%. Dies muß bei der Beobachtung klinischer Probleme berücksichtigt werden. Für physiologische Untersuchungen werden am besten von vornherein die Normalwerte von FLEISCH (77) verwendet (Tab. 10).

Beeinflussung des Grundumsatzes

Die Höhe des Grundumsatzes steht unter dem Einfluß verschiedener Faktoren. Es besteht jedoch eine gewisse *individuelle Konstanz*, für die sich ZUNTZ (78) und seine Mitarbeiter sowie DuBois (12), nach zahlreichen Selbstversuchen mit jahrelangen Intervallen, ausgesprochen haben.

Die Höhe des Grundumsatzes ist vom *Geschlecht* und vom *Alter* abhängig. Der Grundumsatz bei Frauen ist niedriger als bei Männern, mit zunehmendem Alter fällt er bei beiden Geschlechtern ab. Zusätzlich zu diesem altersbedingten Abfall tritt während der Menopause eine weitere Erniedrigung des Grundumsatzes ein. Der relativ hohe Grundumsatz der jugendlichen Altersgruppen hängt vermutlich mit dem Wachstum zusammen. Neben den wichtigen Einflüssen von Alter und Geschlecht können noch einige andere Faktoren den Grundumsatz in geringerem Maße verändern. So machte GESSLEN (79) die Feststellung, daß der Grundumsatz derselben Person *jahreszeitlichen Schwankungen* unterliegt und im Sommer tiefer, im Winter höher liegt. Auch *klimatische Bedingungen* scheinen die Höhe des Grundumsatzes zu beeinflussen. Bewohner der Tropen haben gewöhnlich niedrigere Ruhe-Nuchternwerte als Menschen der gleichen Rasse in den gemäßigten Zonen (18). In gleicher Umwelt zeigen Uraustralier, Chinesen, Inder und Syrier niedrigere, die Indianer Mittelamerikas höhere Grundumsätze (12) als Weiße Individuen, die körperliche Tätigkeit gewohnt sind, haben meist höhere, Personen mit besonders leichter Arbeit etwas niedrigere Grundumsätze (80, 81). Die Art der *Ernährung* übt meist keinen Einfluß auf den Grundumsatz aus, wenn die letzte Nahrungsaufnahme 14 Stunden vor der Bestimmung erfolgte. Die spezifisch dynamische Wirkung sehr eiweißreicher Ernährung kann jedoch über 14 Stunden hinaus anhalten. Dies erklärt den hohen Grundumsatz der Eskimos. Wie KNOCH gezeigt hat (60), ist sehr eiweißarme Ernährung in der Lage, den Grundumsatz um wenige Prozente zu senken. In den letzten drei Monaten einer Schwangerschaft findet man nicht selten einen erhöhten Grundumsatz. Nach der Entbindung erfolgt rascher Rückgang zur Norm, etwas an, um während der Laktation zu zunehmen. Die Ursachen sind unbekannt, die Wirkung der Hormone mit Ausnahme des Schilddrüsenhormones auf den Grundumsatz wird meist überschätzt.

Bei der Besprechung der Wirkung von *Pharmaka* auf den Umsatz von Versuchspersonen unter Grundumsatzbedingungen sei noch einmal daran erinnert, daß der Stoffwechsel einer Person nach Zufuhr einer Droge nicht mehr den Grundumsatz

Tabelle 11 Grundumsatz bei verschiedenen Krankheiten
(Aus jeweils wenigstens 20 Fällen der Literatur zusammengestellt)

Diagnose	Grundumsatz		
	unter -15°_0	von -15°_0 bis $+15^{\circ}_0$	über $+15^{\circ}_0$
Normal	—	99	1
Neurasthenie und nervöse Erschöpfungszustände	1	9	2
Geisteskrankheiten	5	92	3
Epilepsie	13	85	2
Encephalitis (16 Fälle)	—	87	13
Fettsucht	4	92	4
Diabetes	17	75	8
Acromegalia	3	57	40
Hypopituitäres Syndrom	85	15	—
Addison'sche Krankheit	8	64	8
Herzkrankheiten (congenitale Vitien, Leitungsstörungen usw.)	2	94	4
Hypertonie	1	86	13
Endocarditis	1	88	11
Herzneurose	—	96	4
Nierenkrankheiten	5	88	—
Magen- und Darmkrankheiten	7	94	3
Gynäkologische Krankheiten	4	92	4
Dermatologische Krankheiten	1	97	2
Arthritiden	3	92	4
Maligne Geschwülste	11	67	22
Leukämien, lymphatische und myeloische	—	23	—
Polycythämie (2 Fälle)	—	1	1
Anämien	2	83	15
Thyreotoxikose synonym mit M. Basedow	—	—	93
Thyreotoxikose Rezidiv nach Operation	—	11	89
Adenom der Schilddrüse mit klinischen Zeichen der Hyperthyreose	—	32	68
Adenom ohne klinische Zeichen der Hyperthyreose	—	100	—
Kolloidkropf	3	94	3
Mixodem	83	17	—
Postoperatives Mixodem	80	20	—
Kretinismus	63	37	—
Thyreoiditis	9	50	41
Schilddrüsenkrebs	5	71	23

darstellt sondern den durch den Einfluß der Droge veränderten Stoffwechsel. Im allgemeinen sind Arzneimittel nicht in der Lage, den Grundumsatz zu steigern sondern steuern lediglich den Gesamtstoffwechsel über die Grundlinie des Grundumsatzes hinaus. Diese Unterscheidung ist wichtig, denn es läßt sich in einer Reihe von Fällen zeigen, daß auch qualitative Veränderungen, wie z. B. vermehrter Kohlenhydratabbau vorkommen.

Steigerung des Stoffwechsels findet man regelmäßig nach Zufuhr von Adrenalin (82), Coffein (83), Campher und Atropin (84), häufig auch nach Tabakgenuß (85). Alkohol hat keine umsatzsteigernde Wirkung (87). Sedativa, vor allem Morphium, aber auch Barbiturate und Chloralhydrat erniedrigen den Gesamtumsatz. Morphium und Alkohol beeinflussen den R Q, Alkohol durch den niederen R Q (0,67) seiner

Wachstumsperioden die Probleme verwickelt werden, geben LEWIS, DUVAL und ILIFF (76) an (Die Werte der alten Autoren wie MAGNUS LEVY sind, da die Untersuchungsbedingungen nicht unseren heutigen Grundumsatzbedingungen entsprachen, meist zu hoch)

Die „Normalwerte“ von BOOTHBY, BERKSON und DUNN wurden an Patienten, meist bei einer ersten Untersuchung, gewonnen. Diese Werte liegen für geübte Versuchspersonen um etwa 10% zu hoch. Auch bei Patienten, die wiederholte Grundumsatzbestimmungen durchmachen, sinkt durch Gewöhnung an echte Ruhebedingungen der Grundumsatz um etwa 10%. Dies muß bei der Beobachtung klinischer Probleme berücksichtigt werden. Für physiologische Untersuchungen werden am besten von vornherein die Normalwerte von FLEISCH (77) verwendet (Tab 10).

Beeinflussung des Grundumsatzes

Die Höhe des Grundumsatzes steht unter dem Einfluß verschiedener Faktoren. Es besteht jedoch eine gewisse *individuelle Konstanz*, für die sich ZUNTZ (78) und seine Mitarbeiter sowie DuBois (12), nach zahlreichen Selbstversuchen mit jahrelangen Intervallen, ausgesprochen haben.

Die Höhe des Grundumsatzes ist vom *Geschlecht* und vom *Alter* abhängig. Der Grundumsatz bei Frauen ist niedriger als bei Männern, mit zunehmendem Alter fällt er bei beiden Geschlechtern ab. Zusätzlich zu diesem altersbedingten Abfall tritt während der Menopause eine weitere Erniedrigung des Grundumsatzes ein. Der relativ hohe Grundumsatz der jugendlichen Altersgruppen hängt vermutlich mit dem Wachstum zusammen. Neben den wichtigen Einflüssen von Alter und Geschlecht können noch einige andere Faktoren den Grundumsatz in geringerem Maße verändern. So machte GESSLER (79) die Feststellung, daß der Grundumsatz derselben Person *jahreszeitlichen Schwankungen* unterliegt und im Sommer tiefer, im Winter höher liegt. Auch *klimatische Bedingungen* scheinen die Höhe des Grundumsatzes zu beeinflussen. Bewohner der Tropen haben gewöhnlich niedrigere Ruh-Nuchternwerte als Menschen der gleichen Rasse in den gemäßigten Zonen (18). In gleicher Umwelt zeigen Australier, Chinesen, Inder und Syrier niedrigere, die Indianer Mittelamerikas höhere Grundumsätze (12) als Weiße. Individuen, die körperliche Tätigkeit gewohnt sind, haben meist höhere, Personen mit besonders leichter Arbeit etwas niedrigere Grundumsätze (80, 81). Die Art der *Ernährung* übt meist keinen Einfluß auf den Grundumsatz aus, wenn die letzte Nahrungsaufnahme 14 Stunden vor der Bestimmung erfolgte. Die *spezifisch dynamische Wirkung sehr eiweißreicher Ernährung* kann jedoch über 14 Stunden hinaus anhalten. Dies erklärt den hohen Grundumsatz der Eskimos. Wie KNOCH gezeigt hat (60), ist sehr eiweißarme Ernährung in der Lage, den Grundumsatz um wenige Prozente zu senken. In den letzten drei Monaten einer Schwangerschaft findet man nicht selten einen erhöhten Grundumsatz. Nach der Entbindung erfolgt rascher Rückgang zur Norm. Kurz vor einer Menstruation steigt der Grundumsatz etwas an, um während der Periode einen etwas niedrigeren als normalen Wert einzunehmen. Die Ursachen für die physiologischen Änderungen des Grundumsatzes sind unbekannt, die Wirkung der Hormone mit Ausnahme des Schilddrüsenhormones auf den Grundumsatz wird meist überschätzt.

Bei der Besprechung der Wirkung von *Pharmaka* auf den Umsatz von Versuchspersonen unter Grundumsatzbedingungen sei noch einmal daran erinnert, daß der Stoffwechsel einer Person nach Zufuhr einer Droge nicht mehr den Grundumsatz

Tabelle 11 Grundumsatz bei verschiedenen Krankheiten
(Aus jeweils wenigstens 20 Fällen der Literatur zusammengestellt)

Diagnose	Grundumsatz		
	unter -15%	von -15% bis $+15\%$	über $+15\%$
Normal	—	99	1
Neurasthenie und nervöse Erschöpfungszustände	1	97	2
Geisteskrankheiten	5	92	3
Epilepsie	13	85	—
Encephalitis (16 Fälle)	—	87	13
Fettsucht	4	92	4
Diabetes	17	75	8
Acromegalie	3	57	40
Hypopituitäres Syndrom	85	15	—
Addison'sche Krankheit	8	81	8
Herzkrankheiten (congenitale Vitien, Leistungsstörungen usw.)	2	94	4
Hypertonie	1	86	13
Endocarditis	1	88	11
Herzneurose	—	96	4
Nierenkrankheiten	5	88	7
Magen- und Darmkrankheiten	3	91	2
Gynäkologische Krankheiten	4	92	4
Dermatologische Krankheiten	1	97	2
Arthritiden	3	92	4
Maligne Geschwülste	11	67	22
Leukämien, lymphatische und myeloische	—	23	77
Polycythämie (2 Fälle)	—	1	1
Anämien	2	83	15
Thyreotoxikose synonym mit M. Basedow	—	7	93
—	—	11	89
—	—	12	68
Autonome klinische Zeichen der Hyperthyreose	—	100	—
Kolloidkropf	3	91	3
Myxodem	83	17	—
Postoperatives Myxodem	80	20	—
Kretinismus	63	37	—
Thyreoiditis	9	59	41
Schilddrüsenkarzinom	5	71	24

darstellt, sondern den durch den Einfluß der Droge veränderten Stoffwechsel. Im allgemeinen sind Arzneimittel nicht in der Lage, den Grundumsatz zu steigern, sondern steuern lediglich den Gesamtstoffwechsel über die Grundlinie des Grundumsatzes hinaus. Diese Unterscheidung ist wichtig, denn es läßt sich in einer Reihe von Fällen zeigen, daß auch qualitative Veränderungen, wie z. B. vermehrter Kohlenhydratabbau, vorkommen.

Steigerung des Stoffwechsels findet man regelmäßig nach Zufuhr von Adrenalin (82), Coffein (83), Campher und Atropin (84), häufig auch nach Tabakgenuß (85).

Verbrennung (87) Morphium durch eine hemmende Wirkung auf das Atemzentrum und darauffolgende Retention von CO_2

Im Gegensatz zu den erwähnten Arzneimitteln beeinflussen Drogen, die auf die Schilddrüse einwirken oder ihr Inscret ersetzen können, die Höhe des Ruh Nuchternumsatzes (S 175) Jod das zwar auf den normalen Stoffwechsel keinen Einfluß ausübt kann den Grundumsatz von Patienten mit Hyperthyreose deutlich herabsetzen (88 89 90) Eine noch deutlichere Wirkung üben die Schilddrüsenhemmstoffe Thiobarnstoff, Thiouracil und ihre Verwandten aus (91) Während Jod jedoch nur auf den thyreogen erhöhten Stoffwechsel wirkt, wird durch die Thyreostatica auch der Grundumsatz von Gesunden herabgesetzt Thyroxin und wirksame Schilddrüsenproprate steigern den Stoffwechsel aller Patienten, denen sie zugeführt werden (92 93) Auch Dimetrophenol hat eine stoffwechselsteigernde Wirkung (94) Die gleichzeitig auftretenden Leberschaden, Katarakte und Agranulocytose verbieten aber den klinischen Gebrauch der Substanz

Auch bei einer Reihe von Krankheiten die nicht die Schilddrüse betreffen, werden typische und gelegentlich differentialdiagnostisch verwertbare Veränderungen des Grundumsatzes beobachtet (Tab 11) Diese Veränderungen erklären sich teilweise aus dem oben bezüglich Einfluß von Ernährung und körperlicher Aktivität Gesagten, teilweise kommen andere Faktoren, wie Hypothermie, Hyperthermie, vermehrte Synthesen und pathologisches Wachstum in Frage Besonderes Interesse darf der Grundumsatz bei Herzkranken beanspruchen Bei zu einfacher Technik werden hier gelegentlich durch Auffüllung des spiographischen Sauerstoffdefizites zu hohe Werte für den Sauerstoffverbrauch vorgetauscht Läßt man die lebernde Endocarditis außer acht, so zeigen Herzkranken einen normalen Grundumsatz

Hypophysenextrakte erhöhen den Grundumsatz durch die Wirkung des thyreotropen Hormones Von den Acromegalen CUSHINGS zeigten 40% erhöhten Grundumsatz, nur ein Viertel dieser Fälle wies Strumen auf Die Verringerung des Grundumsatzes nach Hypophysektomie ist die Folge des Ausfalles des thyreotropen Hormones (hypophysäres Myxödem)

Regelung der Körpertemperatur

Die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur erfordert, daß Wärmebildung und Wärmeabgabe gleich sind Überwiegt die Wärmebildung so steigt die Körpertemperatur, überwiegt die Wärmeabgabe so sinkt sie Die zu allen Zeiten ausgewogene Wärmebilanz gehört zur Definition der Homöothermie

Läßt man zunächst die Frage nach der Wärmequelle unberücksichtigt, so konnte man, teleologisch gedacht, zwischen zweckmäßiger und unzweckmäßiger Wärmebildung unterscheiden Die gleiche Größe der Wärmebildung kann dabei je nach der Umwelt einmal in die eine einmal in die andere Rubrik fallen So ist die Wärmebildung bei kraftiger Bewegung in kalter Witterung durchaus zweckmäßig, während sie bei heißem Wetter unzweckmäßig sein kann Häufig gehört sie in einen indifferenten Bereich und gelegentlich, wie z. B. im Fieber, ist es nicht sicher, ob die Wärmebildung, zweckmäßig oder „unzweckmäßig“ ist

Aktivität und Umwelt eines Organismus bestimmen die Größe seiner Wärmebildung und Wärmeabgabe Entsteht eine Diskrepanz zwischen ihren Größen, so müssen die Regulativen des Organismus eingreifen, um die Gleichheit tunlich wiederherzustellen Beim Grundumsatz ist, wie bei der Arbeit die Wärmebildung die bestimmende

unterschied zwischen Haut und strahlenden Oberflächen der Umgebung etwa 7 Cal pro Stunde abgibt, während er in sehr heißer Umgebung bis zu 10 Cal pro Grad aufnehmen kann (95) Strahlung und Konvektion haben so gemeinsam, daß sie je nach der Temperatur der Umwelt sowohl zu Wärmeabgabe als auch zu Wärmeaufnahme führen können

Bei normalen Eigen und Umwelttemperaturen verwendet der Körper fast ausschließlich Konvektion und Strahlung zur Regelung der Wärmeabgabe Ihre Größe paßt er den jeweiligen Bedürfnissen durch Veränderung der Hauttemperatur an Die Hauttemperatur ist von zwei Faktoren abhängig, der Durchblutung der Haut und der Dicke des darunterliegenden Fettpolsters Die Durchblutung ist abhängig von der Temperatur der Hirndurchblutung, von Reflexen auf Veränderungen der Hauttemperatur, deren Zentren im Hirn oder Rückenmark liegen, und von direkten Reaktionen der Gefäße auf Veränderung der Außentemperatur (96) In der Hand z B

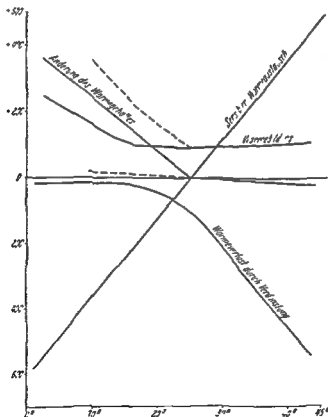


Abb 8 Schematische Darstellung der Wärmebilanz bei Erhaltung der Körpertemperatur im

kann der Blutdurchfluß von $30 \text{ cm}^3/100 \text{ cm}^3$ Gewebe und Minute bei 37° auf 0.15 cm^3 bei 0° fallen. Die Anpassung der Durchblutung an die Erfordernisse der Umwelt kann jedoch 30—45 Minuten in extremen Fällen stundenlang dauern. Nicht selten beteiligen sich auch die Gefäße innerer Organe z. B. die Coronarien an den Reflexen der Durchblutung. Hohe Umwelttemperatur führt zur Erhöhung des Herzzeitvolumens. Entsprechend der Veränderung des cutanen Strombettes ändert sich mit der Umwelttemperatur auch das Blutvolumen. Bei heißen Temperaturen weite Kapillaren und Verdünnung Hämokonzentration bei kalter Umwelt. Diese Veränderung wird neural kontrolliert. Ein tiefer Rückenmarksquerschnitt zerstört den Mechanismus und führt zu sehr erschwelter Temperaturkontrolle. Über die isolierende Wirkung des Fettpolsters muß wenig gesagt werden. Fette Menschen können die Kälte besser vertragen als normalgewichtige; aus dem gleichen Grund zeigen Fette bei Steigerung der Wärmebildung z. B. Arbeit rascher eine Warmestauung.

Bei großer eigener Wärmebildung oder hohen Außentemperaturen verwendet der Körper zur Wärmeabgabe die Wasserverdunstung in Anlehnung an den Begriff der *Perspiratio insensibilis* auch insensibler Wärmeverlust genannt. Die durch Verdunstung erreichbare Wärmebilanz ist immer negativ (oder bei voller Wasserdampfsättigung der Luft Null). Bei zunehmenden Umwelttemperaturen, bei denen die sensible Wärmeabgabe kleiner wird, steigt die Wärmeabgabe durch Verdunstung. Während die sensible Wärmeabgabe an die Höhe der Körpertemperatur gebunden bleibt, kann die durch Verdunstung abgegebene Wärme durch Vermehrung der *Perspiratio insensibilis* später auch durch Schwitzen zu einer Vielfachen des normalen Wertes gebracht werden. Natürlich hängt die Verdunstung von dem Grad der Wasserdampfsättigung der Luft ab und bei gleicher Temperatur wird der insensible Gewichtsverlust und damit die Wärmeabgabe durch Verdunstung um so kleiner, je höher der Wasserdampfdruck in der Umweltluft ist (97). Diese dem Gesetzen der Physik entsprechende Beziehung gilt streng im sogenannten Behaglichkeitsbereich (bei leichter Bekleidung in Ruhe um 30°) in dem Hauttemperatur und durchströmung vermutlich nicht variieren. Bei niederen und höheren Temperaturen treten andere Faktoren hinzu — Vasoconstriction einerseits und Schwitzen andererseits.

Die Secretion des Schweißes wird von einem eigenen Zentrum im Gehirn gesteuert, für das die Temperatur des Blutes als Reiz wirkt. Vom Zentrum ausgehende Impulse erreichen die Schweißdrüsen über den Sympathikus. Die Schwitzreaktion eines Körperteiles kann deshalb durch Denervierung aufgehoben werden. Außer auf die Bluttemperatur reagiert das Schwitzzentrum noch auf muskuläre Arbeit (vor der Erwärmung des Blutes). Neben dem Zentrum im Hirn scheinen auch noch Zentren im Rückenmark vorzukommen, da bei einem Querschnitt die unterhalb des Querschnittes gelegenen Körperteile weiter schwitzen können. Eine Schwitzreaktion auf lokalen Wärmereiz gibt es dagegen nicht. Das Schwitzen ist von der Durchblutung unabhängig. Schweiß auf blasser Haut (kalter Schweiß) hat aber in der Regel weniger mit der Wärmeregulation als mit psychischen Faktoren zu tun. Bei reichlicher und guter Nahrungsaufnahme tritt Schwitzen im Gesicht auf (das fettglänzende Gesicht der Fresser in Literatur und Malerei). Durch Vagusreizstoffe, besonders Pilocarpin, wird die Schweißsecretion angeregt, durch Atropin wird sie gehemmt. Die Sympathomimetica wie Adrenalin und Ergotoxin haben keinen Einfluß auf die Schweißsecretion.

Die Rolle der Kleidung für den Wärmeaustausch hängt von der Art der Austauschmechanismen ab. Die unter Kleidern stagnierende Luft ist ein guter Isolator und verringert den Wärmeverlust durch Konvektion, der normalerweise allerdings gering ist.

Die Wärmeabgabe durch Strahlung wird durch gewöhnliche leichte Bekleidung nicht beeinflusst, da sich durch die Dicke des Kleidungsstückes hindurch ein Wärmefluß einstellen kann, der der Wärmebildung proportional ist (95). Anders liegen die Verhältnisse bei sehr dicken Kleidern oder Isolieranzügen. Hier wird die Wärmeleitung durch den Stoff zur begrenzenden Größe und kann vor Wärmeverlust oder Übererwärmung schützen. Bei heißem Wetter kann die Kleidung durch Vergrößerung der Körperoberfläche zu vermehrter Wärmeaufnahme führen. Der Einfluß der Kleidung auf die Verdunstung hängt sehr von der Art der Kleider ab. Die Perspiratio insensibilis wird in den weitgehend wasserdampfgesättigten Luftschichten unter der Kleidung sicher eingeschränkt. Kommt es dagegen zum Schwitzen, so vergrößert die Kleidung die Verdunstungsfläche. Dieser Einfluß ist so erheblich, daß die Temperaturtoleranzgrenze in tropischer Hitze für den leicht mit saugfähiger Wäsche Bekleideten um mehrere Grade höher liegt als für den Unbekleideten.

Wärmebildung

Alle im Körper gebildete Wärme stammt ursprünglich aus chemischen Reaktionen. Die Regulation der Körpertemperatur mit Hilfe der Wärmebildung wurde deshalb früher als chemische bezeichnet und der physikalischen Regulation der Körpertemperatur durch Wärmeabgabe gegenübergestellt. Nur ein Teil der gebildeten Wärme stammt aber direkt aus chemischen Reaktionen, ein Teil ist der Endzustand anderer Energieformen, wie z. B. der mechanischen der Herz- und Kreislaufleistung. Besser als von chemischer und physikalischer Temperaturregelung spricht man deshalb von Regelung durch Wärmebildung oder Wärmeabgabe.

Bei Nahrungsaufnahme findet eine Steigerung der Wärmebildung statt. Diese Steigerung hängt von Art und Menge der zugeführten Nahrungsstoffe sowie vom Ernährungszustand der Versuchsperson ab. Die vermehrte Wärmebildung bei der Verdauung wurde von RUBNER als *spezifisch dynamische Wirkung* der Nahrungsstoffe (99) bezeichnet und von ihm bereits „als Verlust an Energie, als einfache, direkte Bildung von Wärme bei dem Prozeß der Umwandlung der Nahrungsstoffe bis zu eigentlicher Zellernährung“ (100) gedeutet. Die spezifisch dynamische Wirkung muß in Prozenten des Brennwertes des zugeführten Nahrungsstoffes angegeben werden. Die Angabe in Prozenten des vorausgehenden Stoffwechsels, in der Regel des Grundumsatzes, ist nicht physiologisch sinnvoll. Die größte spezifisch dynamische Wirkung kommt den Eiweißen zu, bei denen sie immer über 10%, gelegentlich bis zu 40% beträgt. Die gleiche Wirkung haben Aminosäuren, und man vermutet deshalb, daß mit der Deaminierung zusammenhängende Vorgänge zur gesteigerten Wärmebildung führen. Die spezifisch dynamische Wirkung der Kohlenhydrate ist geringer und beträgt etwa 10% des Brennwertes. Am niedersten ist die spezifisch dynamische Wirkung der Fette mit nur etwa 2–2,5%. Die mittlere spezifisch dynamische Wirkung einer durchschnittlichen Mahlzeit einer normal ernährten Person beträgt 5–6%. Bei Unterernährten kann sie geringer sein, vermutlich wegen der Neigung, die leeren Stickstoffdepots zu füllen, bei großen Mahlzeiten werden dagegen bei Normalen und Überernährten hohe Werte für die spezifisch dynamische Wirkung gefunden. Fortgesetzte Erweißutterung führt bei Tieren zu langanhaltender Stoffwechselsteigerung. RUBNER hat dies „sekundäre spezifisch dynamische Wirkung“ genannt, GRAFE und GRAHAM haben den Begriff der Luxuskonsumption auf solche Versuche angewendet. Tatsächlich unterscheiden sich beide Begriffe nicht von der primären spezifisch dynamischen Wirkung.

und sind deshalb entbehrlich. Der Hypothese GRAVES (101) daß bei zu reichlicher Ernährung der Organismus sich durch Luxuskonsumption gegen Fettansatz schütze kann nicht zugestimmt werden wie bereits F. G. BÉVERIDGE gezeigt hat (102). Auch die von anderer Seite postulierte Erniedrigung der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe bei Fettsucht existiert nicht (DuBois). Die Organe der inneren Secretion haben keinen Einfluß auf die spezifisch dynamische Wirkung.

Als Ort der spezifisch dynamischen Wirkung kommt das resorbierende Darmepithel nicht in Frage, da neben der oralen auch die parenterale Zufuhr die typische calorogene Reaktion hervorruft. Gegen eine Wärmebildung bei der Resorption spricht auch der Befund, daß das phlorizindribetische Tier bei oraler Zufuhr von Kohlenhydraten keine Zunahme des Stoffwechsels zeigt. Für die Eiweiße ist es mit ziemlicher Sicherheit nachgewiesen, daß der Ort der spezifisch-dynamischen Wirkung in der Leber zu suchen ist. Das hepatektomierte Tier zeigt nämlich auf Zufuhr von Glycin oder Alanin keine Stoffwechselsteigerung (MANN und Mitarbeiter (103)) außerdem steigert Caseinernährung von Ratten den Sauerstoffverbrauch von Leber schnitten in vitro. Für Fette und Kohlenhydrate besteht vermutlich kein spezieller Ort der spezifisch dynamischen Wirkung, sie ist als Ausdruck des Stoffumlaufes im Gesamtorganismus anzusehen.

Unter den Ursachen der physiologischen Steigerungen des Stoffwechsels ist die Arbeit genauer die Muskelarbeit die großemäßig wichtigste. Jede Bewegung führt zu einer Erhöhung der Verbrennungsvorgänge und das Calorimeter zeigt schon bei Heben des Armes eine vermehrte Wärmebildung an (DuBois). Der Wirkungsgrad des Muskels beträgt 20–30%, bei der Muskelkontraktion können 20–25% der gesamten Energieausgabe als mechanische Arbeit geleistet werden, unter günstigen Umständen sogar 30%. Bei Krankheiten der Schilddrüse ist der Wirkungsgrad geringer, bei gleicher Arbeitsleistung erzeugen Schilddrüsenkranke deshalb mehr Wärme als Gesunde. Patienten mit hohem Grundumsatz aus extrathyreoiden Ursachen zeigen aber einen normalen Wirkungsgrad. Bei Patienten mit Krankheiten des cardio-pulmonalen Systems ist der Wirkungsgrad schlecht, wegen der für den Sauerstofftransport notwendigen Mehrleistung von Atmung und Kreislauf (Tab. 12).

Tabelle 12 Energieverbrauch für Gehen bei verschiedenen Krankheiten (nach BOOTHBY und SANDIFORD (104))

$$\text{Calorien für Gehen} = \frac{[\text{Gesamtcal/Stunden}]}{[\text{Kilometer/Stunden}]} - \frac{[\text{Cal/Stunden bei Bettruhe}]}{[\text{Körpergewicht}]}$$

Diagnose	Abweichung des mittleren Grundumsatzes vom Soll %	Calorien pro kilometer und kilogramm Körpergewicht	Abweichung vom Normalen %
Normal	— 10	1 20	—
Diabetes mellitus	— 13	1 09	— 10
Myeloische Leukämie	+ 20	1 10	— 8
Lymphatische Leukämie	+ 65	1 19	— 1
Hypertonie	+ 4	1 43	+ 19
Myxödem	— 28	1 36	+ 13*
Carcinom der Schilddrüse	+ III	2 31	+ 93
Thyreotoxikose	+ 5*	2 21	+ 87

* Im Gegensatz dazu siehe S. 183

pothermen gehen genau wie der Winterschlaf, mit einer Erhöhung des Serum magnesiums einher

Die *Hormone* spielen bei der Temperaturregulierung keine Rolle. Bei langfristigen Abkühlungen wird allerdings vermehrt *Schilddrüsenhormon* ausgeschüttet, auch entsteht dabei im Tier mit intakter Hypophyse eine Schilddrüsenhyperplasie. Diese Reaktionen dürften jedoch ein Ausdruck des durch den erhöhten Gesamtstoffwechsel vergrößerten Hormonbedarfes sein. Der calorigene Effekt des *Adrenalins* ist vermutlich zu transitorisch, um zur Deckung eines größeren Wärmebedarfs wesentlich beizusteuern.

Fieber

Im vorigen Jahrhundert herrschte lange Streit darüber, ob das Fieber lediglich eine Störung der Wärmeabgabe bei gleichbleibender Wärmebildung darstellt oder ob zusätzlich zur Störung der Wärmeabgabe eine vermehrte Wärmebildung tritt. Um die Jahrhundertwende hatte man dann den erhöhten Stoffwechsel bei Fieber an Mensch und Tier eindeutig nachgewiesen (KREHL und MATTHES), aber den falschen Schluß gezogen, daß dieser erhöhte Stoffwechsel die Ursache des Fiebers sei. Erst die calorimetrisch gasanalytischen Arbeiten von DuBois haben eine endgültige Klärung der Frage gebracht. BARR und DuBois (108) zeigten nämlich, daß bei Beginn eines Malariaanfalles die Verbrennungsvorgänge (gasanalytisch gemessen) gesteigert sind, die Wärmeabgabe (calorimetrisch gemessen) dagegen noch normal ist. Die Wirkung dieses diskordanten Verhaltens ist der Temperaturanstieg. Wie DuBois und seine Mitarbeiter später fanden, ist dieser Mechanismus des Temperaturanstieges nicht für Malaria typisch, sondern vermutlich allgemein wirksam. Bei der Entfieberung werden die umgekehrten Verhältnisse gefunden: die erhöhte Wärmeabgabe (calorimetrisch) bei normaler Wärmebildung (gasanalytisch). Während des Fiebers ist der Stoffwechsel erhöht, nach der van t'Hoff'schen Regel, die besagt, daß chemische Reaktionen um so schneller verlaufen, je höher die Temperatur ist, kann das Verhalten des Stoffwechsels gar nicht anders sein. DuBois hat aus eigenen Experimenten und Angaben der Literatur für den Fieberstoffwechsel sogar den Temperaturkoeffizienten zu 2,3 berechnen können (109), bei einer theoretischen Steigerung um 10° wurde der Stoffwechsel 2,3mal rascher als bei der Ausgangstemperatur laufen.

Während der Fieberanstieg durch eine Diskordanz der Regulierungen von Wärmebildung und Wärmeabgabe entsteht, erfolgt die Erhaltung der erhöhten Körpertemperatur weitgehend durch Einstellung der Wärmeabgabe auf das neue Temperaturniveau. Die Wärmebildung im Fieber ist nicht so hoch, daß der Körper die gebildete Wärme nicht eliminieren konnte, zur Erläuterung muß man sich nur vorstellen, daß die Mechanismen der Wärmeabgabe bei Muskelarbeit und der spezifisch dynamischen Wirkung einer eiweißreichen Mahlzeit weit größere Warmemengen abgeben müssen. Der erhöhte Stoffwechsel im Fieber ist nicht Ursache, sondern Folge oder Ausdruck der erhöhten Reaktionstemperatur in den Geweben. Fieber ist also weniger eine Störung des Stoffwechsels als eine Störung der Wärmeregulierung. Der Reiz für den Temperaturanstieg ist weitgehend unbekannt. Von vielen wird er als zentrale Toxinwirkung bei Infektionskrankheiten, Eiweißabbauprozessen und ähnlichem angesehen. BEESON konnte aus Leucocyten einen pyrogenen Extrakt gewinnen (109a, 109b). Bestimmte Fieberarten, wie Salz- oder Durstfieber, können damit aber nicht erklärt werden. BARBOUR (110) nimmt deshalb an, daß die Wirkung fieberrregender Stoffe peripher ist und durch sie eine im weiteren pyrogene Hamolyse entsteht, es entsteht vermehrte Muskelarbeit, dann dann die eigentliche

Ursache eines raschen Temperaturanstieges vom Der Schüttelfrost, d h das Muskel zittern bei raschem Temperaturanstieg, belegt dies Die erhöhte Wärmebildung während eines konstanten Fiebers ist dagegen als eine Grundumsatzerhöhung anzusehen

Fieber bewirkt Veränderungen im Stoffwechsel, besonders von Wasser, Salzen und Eiweißen aber schädliche Einflüsse auf den Organismus können nicht nachgewiesen werden In seltenen Fällen z B bei der Impfmalaria, ist Fieber therapeutisch wichtig, meistens dürfte es keine Rolle bei der Überwindung einer Krankheit spielen

In einem gewissen Gegensatz zum Stoffwechsel des Fiebers stehen die Vorgänge bei erniedrigtem Grundumsatz Unter bestimmten Bedingungen gelingt es, durch Eis packungen die Körpertemperatur des Menschen und anderer Warmblüter auf 25° bis 20° abzukühlen ohne daß die dadurch stark eingeschränkten Lebensäußerungen (Atmung, Puls und Blutdruck, Grundumsatz) ganz erloschen Diese *künstliche Hypothermie* wird wegen ihrer stoffwechselenkenden Wirkung bei Erkrankungen und Eingriffen, bei denen eine Entlastung von Kreislauf und Atmung erzielt werden muß, angewendet (110a) Die Vorgänge entsprechen in mancher Beziehung denen des *Winterschlafes*, wie weit tatsächlich Parallelen zwischen einer künstlichen Hypothermie und dem Winterschlaf bestehen kann noch nicht erörtert werden Unter bestimmten Bedingungen können winterschlafende Tiere (Hamster) auch nach Abkühlung unter 0° und teilweise Einfrieren wieder zum Leben erwärmt werden (110b) Eine Besprechung der Probleme der natürlichen *Hibernetica* (110c) überschreitet den Bereich eines Buches über den menschlichen Stoffwechsel Die Bezeichnung „*Hibernetica*“ für gewisse Pharmaca (Chlorpromazin Cocktail lytique) ist irreführend, da von ihnen weder eine signifikante Senkung des Sauerstoffverbrauches noch der Körpertemperatur zu erwarten ist

Krankheiten durch Kälte und Hitze

Der letzte Krieg mit Kämpfen im arktischen Klima und in den Tropen gab Anlaß zu Forschung über die Reaktionen auf Kälte und Hitze Die Reaktion auf Kälte zeigt Abbildung 10 Bei Aufenthalt in kalter Umwelt sinkt die Hauttemperatur sofort ab und nimmt an den Extremitäten rasch Werte an die der Umwelttemperatur sehr nahe

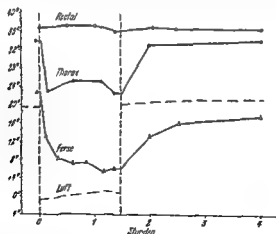


Abb 10 Verhalten von Rectaltemperatur und Hauttemperatur bei einer Versuchsperson, die sich zunächst zugedeckt in einem Zimmer, dann nackt im Freien und endlich leicht zugedeckt in einem Zimmer befand (nach einem Experiment von ADOLPH und MOLYAR [98])

kühlung und endlich zum Tode. Im Gegensatz zum Hitzschlag erfolgt kein plotzliches Zusammenbrechen der Abwehrmechanismen sondern eine langsame Einstellung auf immer niedrigere Stoffwechsel und Lebensniveaus. Schließlich erlöschen die Funktionen unter dem Bild des Blutdruckfalls mit absoluter Arrhythmie (98a). Die Therapie richtet sich nach der Ursache der Unterkühlung. Akute Fälle wie sie vor allem bei Aufenthalt in kaltem Wasser (Unfall und Kriegsverhältnisse) vorkommen müssen mit einem heißen Bad behandelt werden. Erwärmung mit Warmluft auch durch Lichtbogen dauert da es hier häufig auf Minuten ankommt viel zu lang. Völlig sinnlos ist die kalte oder warme Abreibung. Das Schicksal des Patienten entscheidet sich schnell. Während der Erholungsphase können hohe Temperaturen und Verwirrungszustände auftreten. Über die Therapie lang bestehender Unterkühlung ist wenig bekannt. Vermutlich hat sich der überlebende Körper hier an die neue Höhe des Stoffwechsels gewöhnt, die Wiedererwärmung sollte dann tunlichst langsam erfolgen. Experimentelle Unterlagen gerade zu dieser Frage fehlen, dürften jedoch durch das wachsende Interesse am Winterschlaf in absehbarer Zeit beigebracht werden. Eine physiologische Gewöhnung an Kälte tritt nur in geringem Umfange und zwar durch Veränderung der Wärmeverteilung ein. Eine psychische Gewöhnung an Kälte ist nicht die Regel. Ebenso wenig scheint bei wiederholtem Aufenthalt im Kalten eine Abhartung gegen Erkältungskrankheiten oder eine besondere Bereitschaft zu ihnen aufzutreten.

Ortliche klinische Folgen der Kälte sind Erfrierungen (Frostbeulen) sowie ein Syndrom, das durch starke Auskühlung einer oder mehrerer Extremitäten entsteht (immersion foot). Die Frostbeule ist eine Gewebeschädigung mit wochenlang anhaltender Analgesie der betroffenen Hautpartien, Thrombosen und den Folgen dieser Thrombosen (ischämische Nekrosen, Gangrän, Abszesse). Starke Auskühlung einer Extremität ruft auch wenn sie nicht zur örtlichen Erfrierung führt ein physiopathologisch gut definierbares Syndrom hervor, das in seiner reinen Form vor allem nach längerem Aufenthalt in der kalten See vorkommt, weswegen in der angelsächsischen Literatur der Name immersion foot gewählt wurde. Die Folgen des immersion foot sind ein schweres Ödem mit Hautanästhesie sowie Störungen der neuromuskulären Funktion, vor allem Gangstörungen. Veränderungen an den Gefäßen treten dagegen zurück. Im weiteren Verlauf kommen Degeneration von Nerven und Muskeln vor, eine interstitielle Fibrose schließt sich an. MONTGOMERY (112) betrachtet den immersion foot als eine ausgedehnte Entzündung ohne thrombotische Ischämie, während er die Frostbeule als eine Kombination der Wirkung des Einfrierens mit den Folgen einer kurz nach dem Auftauen einsetzenden Thrombose ansieht. Bei den meisten Erfrierungsschäden handelt es sich um eine Kombination des immersion foot mit örtlichem Trauma, Infektionen der Haut und Frostbeulen. Hierfür lautet die angelsächsische Bezeichnung trench foot, während im Deutschen das allgemeinere Wort Erfrierung angewandt wird. Das klinische Bild ist vielgestaltig. Die Wiedererwärmung kann zu Hyperämie, die wochenlang anhalten kann, zu purpuraartigen subcutanen Blutaustritten und zu Gangrän führen. Schock, starke Schmerzen, Abszesse, Phlegmonen, Thrombosen und Ankylosen kommen als Komplikationen vor. Hamaturie und Albuminurie mit tubulärer Schädigung durch Hämoglobinzylinder werden gelegentlich beobachtet. Die Therapie ist konservativ: Ruhigstellung, Hochlagerung und peinliche Asepsis. Sofortige ausreichende Heparinisierung und fortgesetzte antithrombotische Behandlung sind außer in Fällen von reinem immersion foot, indiziert. Bei Bedarf muß eine ausgiebige antibiotische Behandlung rechtzeitig eingeleitet werden. Abreibungen, Massage und Lichtbogen sind dagegen wegen der Gefahr für das ge-

schädigte Gewebe nicht angezeigt. Die Prognose ist im allgemeinen gut, wenn auch langjährige Empfindlichkeit gegen Hitze und Kälte zurückbleibt. Bestehende Dauerschmerzen sind meist durch röntgenologisch nachweisbare Osteoporose zu erklären.

Bei Erhöhung der Umwelttemperatur über den Behaglichkeitsbereich hinaus trägt die Wärmeabgabe allein die ganze Last der Regelung der Körpertemperatur. Eine adaptive Senkung der Wärmebildung findet nicht statt, ja, bei höheren Temperaturen, steigt der Grundumsatz wieder und die Wärmeabgabe wird noch stärker beansprucht. Solange die Umwelttemperatur unterhalb der Hauttemperatur liegt, erfolgt sowohl sensibler als auch insensibler Wärmeverlust, steigt die Umwelttemperatur über die der Haut, so muß die Verdunstung die ganze Wärmeabgabe besorgen. Die krankhaften Veränderungen im Gefolge hoher Temperaturen sind deshalb entweder auf das Schwitzen oder sein Versagen zurückzuführen. In der Regel wirken in solchen Umständen hohe eigene Wärmebildung durch Arbeit und hohe Umwelttemperaturen, meist bei hoher Luftfeuchtigkeit, zusammen. Drei klinische Bilder können deutlich unterschieden werden, Hitzekrämpfe, Erschöpfung und Hitzschlag (TALBOT und Mitarbeiter (113)).

Die schmerzhaften *Hitzekrämpfe* (eine „Berufskrankheit“ der Heizer und Bergleute) befallen die Muskeln der Extremitäten und gelegentlich die der Bauchwand; die Ursache sind Störungen des Elektrolythaushaltes, infolge des Kochsalzverlustes im Schweiß. Bei schwerer körperlicher Arbeit kann die Schweißsecretion auch in längeren Versuchen pro Stunde bis 850 g betragen. Wird der dadurch hervorgerufene Kochsalzverlust nicht durch Zufuhr kochsalzhaltiger Flüssigkeiten ausgeglichen, so kann, obwohl der Chloridgehalt des Schweißes niedrig ist (zwischen 60 und 5 mval/l), der Kochsalzverlust beträchtlich werden (113a). Das Syndrom ist demgemäß durch eine niedere Konzentration von Natrium und Chlorid im Plasma gekennzeichnet. Die Therapie besteht, neben der unbedingt nötigen Bettruhe, in der Zufuhr von Salz (114), wenn nötig parenteral, bis die äußerst schmerzhaften Krämpfe aufhören; oft genügen 1500 cm³ physiologische Kochsalzlösung. Sedativa und Morphinum sind meist ohne Wirkung. Die prophylaktische Verwendung einer 0,2% Salzlösung zur Durststillung verhindert die Krämpfe.

Die Vorboten des *Hitzekollapses* sind Schwäche, Nausea, Schwindel, Kopfschmerz. Der Beginn des Kollapses ist plötzlich. Der Blutdruck ist nieder, der Puls rasch, die Haut kalt und feucht. Ein Versagen der Temperaturregulation liegt nicht vor, denn Körperinnentemperatur und Hauttemperatur sind normal und die Schweißsecretion ist nicht gestört. Die Therapie besteht in Ruhe und oraler Flüssigkeitszufuhr. Infusionen dürften nur selten nötig werden.

Das Verhalten der rectalen Temperatur gestattet die Differentialdiagnose des *Hitzschlages* (*Hitzpyrexie* nach TALBOT), bei welchem die Körperinnentemperatur stark erhöht (bis 43°) und die Haut heiß und trocken ist. Ein Versiegen der Schweißsecretion ist vermutlich die Ursache der Störung (115), die vor allem bei alten Leuten vorkommt. Erste Zeichen, neben der Temperaturerhöhung und der trockenen Haut, sind Kopfschmerzen, Schwindel, Leibscherzen. Wenn Coma, Krämpfe, Petechien, Kollapszustände oder Temperaturen über 41° auftreten, wird die Prognose schlecht. Vor allem die Kollapszustände können jederzeit lebensbedrohend werden. Spätfolgen in Form von Ikterus, Nephrose, Bronchopneumonien, elektroencephalographischen Veränderungen, psychischen Störungen werden beobachtet, anatomisch findet man Blutungen in Hirn, Lunge, Endocard und Darm. Die Therapie des Hitzschlages ist dringend und muß in allererster Linie die Körpertemperatur zu normalisieren ver-

suchen. Dies geschieht am zweckmäßigsten durch ein eiskaltes Bad, bis die Körpertemperatur auf 38° gesunken ist. Abkühlung durch Lagerung im Schatten ist unzuverlässig und mindert die Überlebenschance wesentlich. Die Körpertemperatur muß dann noch einige Stunden kontrolliert und notfalls durch entsprechende Bäder reguliert werden, bis sie sich von selbst auf normaler Höhe halten kann. Medikamente müssen mit Vorsicht gegeben werden, da durch die hohe Körpertemperatur möglicherweise Zellschäden eingetreten sind. Sedativa sind außer bei Krämpfen kontraindiziert. Infusionen, falls sie überhaupt nötig werden, sind nur unter dauernder Kontrolle des Venendruckes und der Konzentrationen von Natrium, Kalium und Chlorid im Serum zulässig (116). Eine günstige Wirkung von Sauerstoffzufuhr ist vorstellbar. Um klinisch latente Schäden aufzudecken, ist eine sorgfältige Nachbeobachtung notwendig. Die Fähigkeit zum Schwitzen kommt häufig erst nach Tagen zurück. Hitze muß deswegen gemieden werden.

Die Prophylaxe der Hitzeschäden besteht in Vermeidung der Exposition. Nur kurz dauerndes tägliches Training (30 Minuten) bei hohen Umwelttemperaturen führt in einer Woche zur Anpassung an Hitze. Verändertes Blutvolumen, vermehrte Fähigkeit zu schwitzen, verbesserte Reaktionen des Kreislaufes. Neben dem Aufenthalt in heißer Umwelt verbessern auch körperliches Training und guter Ernährungszustand die Hitzeadaptation. Der leicht bekleidete Mensch erträgt hohe Temperaturen leichter als der nackte. Mangelnder Schlaf, schlechte Gesundheit oder Alkoholkonsum (115) disponieren zu Hitzekrankheiten. Patienten, welche nicht schwitzen können, sind besonders gefährdet. Bei der *congenitalen Dysplasie des Ectoderms* fehlen die Schweißdrüsen. Daneben gibt es eine *erworbene Anhidrosis*, die nach langen fieberhaften Krankheiten (Typhus) vorkommt. Auch eine psychogene Unfähigkeit zu schwitzen scheint es zu geben. Die Frischopfungszustände der Schweißdrüsen, besonders der am Stamm gelegenen, wurden bereits erwähnt.

Bemerkungen über Ernährung

Die spezielle Diätetik der verschiedenen Störungen des Stoffwechsels wird in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt. An dieser Stelle soll lediglich eine allgemeine Diätetik besprochen werden (115a). Die Anpassungsfähigkeit des Gesunden an alle möglichen Kostformen ist beträchtlich, und die Erforschung einer günstigsten Kostform damit beinahe unmöglich, wenn auch bereits erfolgversprechende Ansätze für eine biochemische Beurteilung des Ernährungszustandes bestehen (115b). Deshalb müssen Anpreisungen besonderer Dingen, soweit sie die grundlegenden Regeln der Calorienzufuhr und Resorption beachten, kaum mit fundiertem Widerspruch rechnen. Will man die Empirie der die Kost frei wählenden Menschheit als Maß nehmen, so besteht, soweit dies finanziell möglich ist, eine Neigung zu erweißreicher Kost. Wenn 13—15% der Gesamtcalorien als Eiweiß, vorwiegend tierischer Herkunft, gegeben werden, ist das Eiweißminimum reichlich gedeckt. Manche Völker essen allerdings ohne offensichtlichen Schaden erheblich mehr Eiweiß. Weiterhin enthält eine ausgewogene Kost 15—20% Fettcalorien; der Rest wird durch Kohlenhydrate gedeckt. Sehr fettreiche Kost hat im Tierversuch einen ungünstigen Einfluß auf die Lebenserwartung (115c) und auch beim Menschen führt sie möglicherweise zu schädlichen Wirkungen, vor allem bei gewissen Grundkrankheiten wie Diabetes (S. 327) oder Gefäßschäden (S. 676). Über den Calorien- und Eiweißbedarf hinaus besteht auch für andere Substanzen, vor allem Vitamine und Salze, ein täglicher Mindestbedarf. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 13 zusammengestellt; die Bedürfnisse bei besonderen physiologischen Zuständen — B. der Schwangerschaft sowie bei Stoffwech-

selstörungen, mögen den einschlägigen Kapiteln entnommen werden. Für die Berechnung des *Calorienbedarfes einer Person* sind vielfach Angaben gebräuchlich, die für eine bestimmte Arbeit eine bestimmte feste Zahl Calorien festlegen. Dieses Vorgehen läßt Körpergröße und Gewicht unberücksichtigt. Richtiger sind Angaben wie in Tabelle 14, die den Energieumsatz bei einzelnen Tätigkeiten in Beziehung zum Grundumsatz setzen. Soll aus dem Energieumsatz die notwendige Ernährung berechnet werden, so müssen weitere 10% für die mittlere spezifisch-dynamische Wirkung zugerechnet werden. Der tägliche Calorienbedarf beispielsweise eines Buchdruckers wäre demnach etwa

(Grundumsatz pro Tag) 1,8 1,1

Tabelle 13 Der Tagesbedarf an essentiellen Nahrungstoffen

Die angegebenen Werte sind Durchschnittswerte und entsprechen normaler Lebensführung. Der Bedarf von Kindern hängt vom Lebensalter ab und muß entsprechend abgeschätzt werden.

	Erwachsene	Kinder 12 Jahre	Säuglinge 12 Monate	Bemerkungen
Vitamine				
Vitamin A	5000 I E	4500 I E	1500 I E	
Vitamin B				
Thiamin	18 mg	12 mg	04 mg	
Riboflavin	27 mg	18 mg	06 mg	
Nicotinsäure	180 mg	120 mg	40 mg	
Pantothen- säure	5—10 mg	5—10 mg		Die Höhe des Bedarfes an Pantothen- säure und Vitamin B ₆ ist nicht gesichert. Dieser Bedarf wird in der Regel durch die Darmflora gedeckt.
Pyridoxin	40 mg			
B ₁₂	05—1 γ			
Folsäure	01—02 mg			
Vitamin C	75 mg	75 mg	30 mg	
Vitamin D	400—800 I E	400—800 I E	400—800 I E	
Vitamin E	10 mg			Menschlicher Bedarf an Vitamin E ist nicht nachgewiesen. Der Be- darf an Biotin und Vitamin K wird in der Regel durch die Darm- flora gedeckt.
Biotin	001—005 mg			
Vitamin K	2 mg			
Aminosäuren				
L-Isoleucin	07 g			
L-Leucin	11 g			
L-Lysin	08 g			
L-Methionin	11 g			
L-Phenylalanin	11 g			
L-Threonin	05 g			
L-Tryptophan	035 g			
L-Valin	08 g			
Minerale				
Jod	10—100 γ			
Eisen	12—22 mg	22 mg	12 mg	Zur Deckung des Eisenbedarfes muß wegen der schlechten Resorption etwa die zehnfache Menge zu- geführt werden.
Calcium	08 g	10 g	10 g	

Tabelle 14 Calorienbedarf* verschiedener Tätigkeiten
(Aus Angaben der Literatur zusammengestellt)

Tätigkeit	(G U) oder pro Stunde und kg Körpergewicht	den Tagesgrundumsatz (T G U)
	Gesamtumsatz	
Schlaf	0 9 G U	
Sitzen Lesen	1 3 G U	
Flicken	1 4 G U	
Stricken	1 5 G U	
Schneidern	1 8 G U	
Maschinenschreiben, Bugeln Abspulen	1 9 G U	
Hausfrau Büroarbeit		1 7 T G U
Patient auf		1 4 T G U
Patient bettlägerig		1 2 T G U
	Cal pro kg Körper gewicht und Stunde	
Leichte Handwerke (Schneider Buchbin der Schuhmacher)	2 5	1 4 $\frac{1}{4}$ T G U + 8 70 2 5 = 0 9 T G U + 1400 Cal
Mittelschwere Hand werke (Schlosser Schreiner Maurer Maler)	3 5	0 9 T G U + 2000 Cal
Schwerarbeit (Bauer Holzknecht Stein hauer Bergmann)	4 5—7	0 9 T G U + 2500—4000 Cal
Stehen	1 5	
Gehen (4 km/Std)	3 0	
Gehen (6 km/Std)	4 3	
Gehen (treppab)	5 2	
Gehen (treppauf)	16 0	
Laufen (8 5 km/Std)	30	

* Es sei ausdrücklich betont daß die individuellen Schwankungen sehr groß sind

Für den mittleren Calorienbedarf einer Bevölkerung hat die Food and Agriculture Organization der UN (117) Richtlinien gegeben. Danach braucht ein 25 Jahre alter, 75 kg schwerer Mann, der in der gemäßigten Zone lebt (mittlere Jahrestemperatur 10° also etwa in München oder London) und einer mittelschweren Tätigkeit nach geht, im Jahresdurchschnitt pro Tag 3550 Cal berechnet aus folgender Formel

Mittlerer Tagesbedarf für Männer von 25 Jahren (Cal) = 152 (Gewicht [kg])^{0.73}

Mittlerer Tagesbedarf für Frauen von 25 Jahren (Cal) = 123.4 (Gewicht [kg])^{0.73}

Von hier aus werden als Korrekturen eingeführt 75% Abnahme für je 10 Jahre Alterszunahme, 5% Zunahme für je 10° Abnahme der mittleren Jahrestemperatur. In den letzten drei Monaten einer Gravidität werden täglich 450 Cal während der Stillzeit 1000 Cal zugezählt. Der Tagesbedarf für Kinder ist besonders schwer abzuschätzen. Anhaltswerte sind, ebenfalls aus dem UN Bericht, der Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15 *Mittlerer Tagescalorienbedarf des Wachstumsalters (nach (117))*

Unter 12 Monaten	110 Cal/kg
1— 3 Jahre	1200 Cal
4— 6 Jahre	1600 Cal
7— 9 Jahre	2000 Cal
10—12 Jahre	2500 Cal
13—15 Jahre Mädchen	2600 Cal
Buben	3200 Cal
16—19 Jahre Mädchen	2400 Cal*
Burschen	3800 Cal*

* Die Bedarfzahlen der letzten Altersgruppe gelten für ein Körpergewicht von 65 kg

Über eine allgemeine Diätetik des Wachstums ist wenig bekannt. Wenn der Mindestbedarf an essentiellen Nahrungsbestandteilen gedeckt ist, kommt auch der wachsende Körper wahrscheinlich mit jeder verdaulichen Nahrung aus.

In den ersten Lebensjahren sollten Vitamine bei jeder Ernährungsart zugeführt werden, am zweckmäßigsten in Form eines modernen wohlgeschmeckenden Präparates, das alle *notwendigen* Vitamine einschließlich D gleichzeitig enthält. Bei Säuglingen scheint die Verhinderung von Infektionen, auch subklinischer Art, von Bedeutung zu sein.

gegen 18 g/Tag) und wogen am Ende der Untersuchung mehr (118). Entsprechende Beobachtungen werden auch in der Viehzucht gemacht. Unter Aureomycinbehandlung können Kummerer ihre vorher besser wachsenden Geschwister überflügeln, und aus diesem Grunde werden in den USA kleine Dosen Aureomycin dem Viehfutter zugesetzt, wodurch Wachstum und Mast angeblich gefordert werden. Der Wirkungsmechanismus dieser kleinen Dosen, die anscheinend die normale Darmflora intakt lassen, pathologische Keime aber ausrotten, liegt weniger in einer Verbesserung der Auswertung der Ernährung als in einer Appetitsteigerung durch Verhinderung von Infektionen. Jedenfalls zeigen steril aufgezogene Hühner auch ohne antibiotische Therapie ein maximales Wachstum, und auch bei der ersten Generation von Hühnern in völlig neuen Ställen besteht dieses optimale, durch Aureomycin nicht zu steigernde Wachstum (119).

Der *Eiweißstoffwechsel* führt immer zu vermehrtem Eiweißabbau und erhöhtem Eiweißbedarf. Meist ist der Eiweißabbau dabei dem Gesamtstoffwechsel proportional. Bei hohem Fieber tritt jedoch ein sehr starker Eiweißabbau ein, der selbst durch kalorienreiche Nahrung und hohe Stickstoffzufuhr nicht kompensiert werden kann. Strenge *Bettruhe* führt auch bei völlig Gesunden, wie SHORR (120) gezeigt hat, zu vermehrtem Eiweißabbau mit vermehrter Ausscheidung von Schwefel, Kalium, Calcium und Phosphat, vermutlich infolge einer Inaktivitätshypoplasie von Knochen und Muskulatur. Die Stickstoffmehrausscheidung beträgt im Mittel wöchentlich 10 g N, das sind 65 g Eiweiß oder 300—350 g Fleischnahrung.

dy

set

besondere Bedeutung zu. Die Zufuhr einer ausreichenden Calorienzahl ist oft ein schwieriges Problem bei der Pflege *Fiebernder*, eiskalte Speisen werden in der Regel

Tabelle 16 Nahrungsmitteltabelle (Gehalt pro 100 g)

	Eiweiß (g)	Fett (g)	Kohlenhydrate (g)	Calorien
<i>Fleisch</i>				
Gans Ente	16 0	28 6—31 5	0	321—349
Huhnchen	21 6	2 7	0	111
Hase Reh	20 0—21 0	5 0—6 0	0	129—134
Rind Kalb Hammel mager	15 5—32 2	9 0—13 0	0	159—230
mittelfett	11 0—19 1	11 3—31 0	0	230—341
Schwein mittelfett	16 4	25 0	0	291
Schinken mittelfett roh	15 2	31 0	0	340
Speck fett	3 9	85 0	0	781
<i>Wurstwaren</i>				
Salami	23 9	36 8	0	477
Leberwurst	16 7	20 6	0	260
Frankfurter	15 2	1 1	0	201
Wurst aus Rindfleisch	16 0	28 0	0	316
aus Schweinefleisch	10 8	44 8	0	446
<i>Fisch</i>				
Aal gerauchert	18 6	27 8	0	325
Hering frisch	19 0	6 7	0	136
Kabeljau frisch	16 5	0 4	0	70
Schellfisch	16 8	0 3	0	74
Ölsardinen	21 1	27 0	0	331
Austern	6 0	1 2	0	50
Hummer Krabben Krebse	16 2	1 9	0	86
<i>Fett</i>				
Butter	0 6	81 0	0	716
Margarine Backfett Backfette und Schweineschmalz	0	100 0	0	884
<i>Eier</i>				
Vollei roh	12 8	11 5	0 7	158
Eidotter roh	16 3	31 9	0 7	355
Eiweiß roh	10 8	0	1 0	47
<i>Milch und Milchprodukte</i>				
Kuhmilch	3 39	3 97	4 94	69
Buttermilch	3 5	0 5	4 8	36
Rahm dick (35%)	2 3	35 0	3 0	336
Rahm dünn (20%)	2 5	20 0	4 0	206
Ziegenmilch	3 76	4 07	4 64	71
Camembert	19 7	25 2	0	306
Emmentaler	28 6	31 3	2	404
Limburger	23 5	32 4	1	390
Roquefort	21 7	33 2	1	390
<i>Nahrmittel</i>				
Roggenbrot dunkel	6 4	3 4	51 7	263
Weißbrot	8 5	2 0	52 0	260
Zwieback	9 8	9 9	73 5	422
Teigwaren	13 0	1 4	73 9	360
Reis poliert	7 6	0 3	79 4	351
Zucker raffiniert	0	0	100 0	387
Bienenhonig	0 3	0	79 5	319
Milchschokolade	6 0	33 5	54	542

(Fortsetzung S. 56)

	Eiweiß (g)	Fett (g)	Kohlenhydrate (g)	Calorien
<i>Gemüse</i>				
Kartoffeln	20	0.1	19.1	85
Mohren Ruten Kohlrabi	11—21	0.2	2—9.1	29—40
Kohl (inkl. Blumenkohl)	16—24	0.1—0.2	4.9—5.7	25—31
Spinat	2.2	0.3	3.9	22
Salat	1.0	0.3	4.0	23
Erbsen Linsen Bohnen trocken	22.5—25.7	1—1.5	5.9.2	270—320
<i>Obst</i>				
Weintrauben	0.8	0.4	16.7	74
alles andere frische Obst	0.5—1.4	0.2—0.8	8.1—16	39—66
Datteln Feigen	2.2	0.6	7.5	31.4
Nüsse (Kerne)	3.4—6.7	1.9—4.1	8.8	213—380
<i>Alkoholische Getränke</i>	Alkohol(%)			
Bier	3.4—4.4	0	4.0	50
Rum	4.4	0	8	31.2
Wein	7.5	0	0.1	53
Portwein	15.0	0	14.0	163
Branntwein	40.0	0	8	250

gern genommen und verdienen deshalb vor allem auch in Form großer Mengen des calorienreichen Speiseeises besondere Berücksichtigung. Neben dem calorischem Wert dem Nährwert einer Nahrung sind ihr Geschmacks- und Sättigungswert zu berücksichtigen. Sie können in vielfältiger Weise in die Diätetik eingeführt werden aufnahmefordernd wie aufnahmehindernd. Nahrungsmittel mit niedrigem Sättigungswert und hohem Caloriengehalt sind besonders bei appetitlosen Personen angezeigt solche mit niedrigem Nährwert und hohem Sättigungsvermögen bei Vielesern.

Die Wertigkeit der einzelnen Nahrungsstoffe für Wärmebildung, Arbeit oder Wachstum ist nicht gleich. Bei Muskelarbeit beispielsweise liefern 100 kohlenhydratecalorien die gleiche Arbeitsleistung wie 112 Fettcalorien. Für die Aufrechterhaltung des Körpergewichtes sind Fette und Kohlenhydrate gleichwertig. Eiweiß dagegen besitzt geringeren Wert. Alkohol kann überhaupt nur Wärme spenden. Gelegentlich spielt auch die Geschwindigkeit mit der die Nahrungsstoffe in den Stoffwechsel eingeschleust werden eine Rolle. Während eines Hochleistungssportes kommt deswegen nur eine kohlenhydratzufuhr in Frage.

Der gesunde Körper ist in der Regel weise genug, das zu wählen, was er braucht. Der Arzt sollte deshalb die Diätetik des gesunden Individuums nicht stören, höchstens ergänzen. Dies gilt auch für die Menge des Getränkes. Lediglich Menschen, die wegen ihrer gehetzten, überarbeiteten Lebensführung nicht zu einer vollständigen Mahlzeit kommen, müssen durch ihren Arzt dazu angehalten werden. Die besondere Gefahr der Schnellmahlzeiten besteht darin, daß sie häufig nur den Calorienbedarf decken, nicht aber den an Vitaminen und Mineralen. Muß gelegentlich die Einhaltung einer Diät gefordert werden, bleibt die eigene Kostwahl des Patienten immer noch der Leitfaden des Arztes, der aus ihr lediglich das anamnestisch oder klinisch als unverträglich Erkannte ausmerzt. Diätvorschriften müssen einfach und klar sein und im Rahmen der finanziellen und kochentechnischen Möglichkeiten bleiben. Außerdem müssen sie tatsächlich in die Hand der Köchin gelangen und nicht zuletzt müssen sie befolgt werden.

Fettsucht

Definition und Bestimmung

Als *Fettsucht* bezeichnet man eine über das Normale hinausgehende *Ansammlung von Körperfett* durch welche eine *Erhöhung des Körpergewichtes* über den idealen Wert hervorgerufen wird

Nachdem sowohl Fettsucht als auch extreme Magersucht die Lebensaussicht eines Menschen verringern konnte man als *Idealgewicht* dasjenige definieren bei dem die längste Lebensaussicht besteht (S 73) Lebensfreude oder die Seltenheit von Krankheiten waren andere nicht notwendigerweise zu übereinstimmenden Ergebnissen führende Ausgangspunkte Auch das Klima stellt gewisse Ansprüche an die Dicke des Fettpolsters und kann damit die Höhe des Idealgewichtes beeinflussen Daneben besteht für den Einzelfall noch das Problem der Bestimmung des Soll Gewichtes aus einfachen anthropometrischen Messungen Bevölkerungsstatistiken geben nur Mittelwerte an die meistens zu hoch sind und lassen außerdem häufig den wichtigen Faktor der Statur unberücksichtigt Aus diesem Grunde liegen zuverlässige Idealgewichtstabellen nicht vor und man kann bei der Beurteilung des Körpergewichtes ebensogut von verschiedenen Formeln ausgehen Besonders einfach ist die Formel von BROCA

$$(\text{Sollgewicht in kg}) = (\text{Körperlänge in cm}) - 100$$

die je nach der Statur gute bis zu hohe Werte gibt Zuverlässiger ist die Formel von BONNHARDT

$$(\text{Sollgewicht in kg}) = \frac{(\text{Körperlänge in cm}) \cdot (\text{Mittlerer Brustumfang in cm})}{240}$$

da sie in Form des Brustumfanges wenigstens die Breite des Körpers berücksichtigt Dem Alter darf nach Beendigung des Wachstums kein Einfluß auf das Soll Gewicht eingeräumt werden Dagegen muß der Grad körperlicher Tätigkeit berücksichtigt werden (S 60) das Mehrgewicht der größeren Muskelmasse von Arbeitern und Sportlern kann mehrere Kilogramm betragen

Nach Feststellung eines Übergewichtes muß seine Ursache aufgeklärt werden Die *Differentialdiagnose* der Fettleibigkeit gegen die Wasserretention Herz- und Nierenkranker ist meist einfach Wenn Wasserretention und Fettsucht nebeneinander vorkommen wie bei der Herzinsuffizienz Fetter oder auch bei Myxödem kann die Abschätzung der relativen Größen Schwierigkeiten bereiten Eine zuverlässige Beurteilung ist in solchen Fällen nur durch sorgfältige Messungen oder ex juvantibus möglich

Die Dicke einer Hautfalte entspricht bei relativ konstanter Cutisdicke der Dicke des subcutanen Fettgewebes welches bereits beim Normalen die Hälfte des gesamten Körperfettes ausmacht Die Messung der Dicke einer Hautfalte gibt deshalb einen guten Anhalt für die Beurteilung der Fettmassen des Körpers und damit eine Kontrolle für den Vergleich zwischen Ist Gewicht und Soll Gewicht Solche Messungen gehen auf OEDER (121) und LALTER (122) zurück in jüngerer Zeit wurden sie vor allem von KEYS (123) wieder in den Blickpunkt des Interesses gerückt Nach diesem Autor mißt man die Hautfaltendicke am besten in der Mitte des Oberarmes posterior, am Rumpf in der mittleren Axillarlinie oberhalb der Crista ilica und am Rücken unter

halb des Schulterblattes (Tab 17) Der Unterschied zwischen Doppelbestimmungen durch verschiedene Untersucher ist gering und beträgt weniger als 10% Eine röntgenologische Methode zur Messung der Hautdicke hat NYLIN (125) beschrieben Neben der Beurteilung der „Fettleibigkeit“ bei „Übergewicht“ kommt der Messung der

Tabelle 17 *Mittlere Hautfaltendicke* von 83 Personen nach NEWMAN und WHITE (124)
Die Hautfaltendicke ist die doppelte Hautdicke

Hautfalte	Dicke (mm)	Streuung
Arm	12,5	5,0
Brust	14,5	6,9
Bauch	18,6	7,9

Hautdicke eine besondere Bedeutung für die Beurteilung der Fettverteilungsstörungen zu So konnte EDWARDS (126) an einer Reihe von Patienten mit Lipodystrophie und diffusen symmetrischen Lipomatosen zeigen, daß Abmagerungskuren zu einer gleichmäßigen Abnahme des Körperfettes aus fettreichen und fettarmen Unterhautbezirken und damit nicht zu einer Verbesserung der Fettverteilungsstörung führen

In jüngerer Zeit ist es gelungen, durch *Bestimmung der Dichte* gewisser Körperkomponenten und der Dichte des Gesamtkörpers (Tab 18), sowie einzelner „Flüssigkeitsräume“, zu einer Formel zu gelangen (123), die es gestattet, nach Wägung in der

Tabelle 18 *Dichte verschiedener Körpersubstanzen und Gewebe* des Menschen (123) bei 36—37°

Körperfett	0,9007
Ödemflüssigkeit	1,002
Entfetteter Kadaver	1,09
Normaler junger Mensch	1,063
	0,9478

Luft und unter Wasser und Messung des Thiocyanatraumes den Anteil des Fettes (nicht des Fettgewebes oder „Fettsuchtgewebes“) am Körpergewicht zu berechnen

$$F = (4,149/D) - 0,198 T - 3,717$$

In dieser Formel ist F der Fettgehalt des Körpers als Fraktion von 1,0, D die Dichte und T der Thiocyanatraum Der Fettgehalt eines hypothetischen Menschen von $D = 1,063$ und $T = 0,22$ wurde sich daraus berechnen zu

$$F = 3,90 - 0,014 - 3,717 = 0,14 \text{ oder } 14\%$$

Solange nicht mit einer Störung des Wasserhaushaltes (Ödem) gerechnet werden muß, kann auch eine vereinfachte Formel verwendet werden

$$F = (4,201/D) - 3,813 \text{ und}$$

$$F = 3,95 - 3,813 = 0,14 \text{ oder } 14\%$$

Für eine fette Person, $D = 1,02$ und $T = 0,22$

$$I = 4,07 - 3,76 = 0,31 \text{ oder } F = 4,11 - 3,81 = 0,30$$

Für eine gleichschwere oedematöse Person $D = 1,02$, $T = 0,35$

$$F = 4,07 - 0,069 - 3,717 = 0,28$$

Während die Berechnung des Fettgehaltes des Körpers durch Bestimmung seiner Dichte auf dem unterschiedlichen spezifischen Gewicht von Fett und magerer Körpersubstanz beruht, verwendet die Bestimmung des Körperfettes durch *Messung des Körperassers* die Tatsache, daß Fett und Wasser nicht mischbar sind und sich voneinander ausschließen. Danach ist der relative Anteil des Körperwassers an der Gesamtkörpermasse um so kleiner, je fetter ein Individuum ist. (Die Bestimmung des Körperwassers kann mit schwerem Wasser D_2O , radioaktivem Wasser THO oder Harnstoff erfolgen; am einfachsten dürfte jedoch die Bestimmung mit Antipyrin sein.) Auch hier muß wieder der extracelluläre Flüssigkeitsraum (≈ 0.77) berücksichtigt werden. Die Gleichung lautet dann:

$$F = 1 - 1.563 A + 0.349 T$$

wobei 1 den Antipyrinraum darstellt (123). Diese Gleichung ist physiologisch sinnvoller als die anderenorts gebrauchte Beziehung $F = \frac{A}{0.718}$, welche den Wassergehalt des Fettgewebes nicht berücksichtigt. Es berechnet sich F für die obige Normalperson unter der Annahme, daß $A = 0.61$ ist, zu:

$$F = 1 - 0.953 + 0.077 = 0.12 \text{ oder } 12\%$$

Letzten Endes konnte das Fettgewebe noch durch spezifisch fettlösliche Substanzen bestimmt werden. Praktisch brauchbar haben sich jedoch bisher nur fettlösliche Gase erwiesen. So konnte mit Stickstoff oder Cyclopropan in Tierversuchen gute Übereinstimmung zwischen Gasretention und chemischer Fettbestimmung im Kadaver gezeigt werden (127).

Das Anwendungsgebiet der Methoden zur Bestimmung der Fettmenge ist ziemlich groß. Chemische Kadaveranalysen sind unnötig geworden; größere anthropometrische Serien können an gesunden lebenden Versuchspersonen durchgeführt werden. Aus solchen Messungen geht hervor, daß unter sonst vergleichbaren Umständen der weibliche Körper tatsächlich mehr Fett enthält als der männliche. Darüber hinaus aber zeigt der Vergleich von Fettbestimmungen mit anderen anthropologischen Messungen mit großer Wahrscheinlichkeit, daß es *fette Somatotypen* (z. B. Pykniker mit anlagemäßiger Neigung zu Fettsucht) *nicht* gibt. Das Verhalten des Körperfettes bei Gewichtsveränderungen kann ebenfalls untersucht werden. Dies ist für die Beurteilung des Verlaufes einer Therapie von hohem Wert; beispielsweise bei der Wiederaufütterung Unterernährter. Hier zeigt sich, daß eine Zunahme des Körpergewichtes, welche eine gewisse wöchentliche Größe überschreitet, durch die Bildung von Fett hervorgerufen wird. Dies bedeutet, daß die Fähigkeit des Körpers, Parenchymzellen aufzubauen, begrenzt ist und deshalb eine zu schnelle Wiederaufütterung unzweckmäßig ist.

Auf die Tatsache, daß das Körpergewicht unter bestimmten Umständen als Index für den Fettgehalt des Körpers unbrauchbar ist (Hungerzustand, Entfettungskur, Wiederaufbau nach Hungerperiode, Rekonvaleszenz), hat FRIEDRICH VON MÜLLER (128) schon vor vielen Jahren hingewiesen. Im allgemeinen ist aber das Körpergewicht ein gutes Maß für das Fettssein. KEYS legt zwar die in Tabelle 19 mitgeteilte Untersuchung von BROZEL (129) dahingehend aus, daß das Gewicht ein schlechter Index des Körperfettes sei. Vom Standpunkt des Klinikers aus stellt man aber fest, daß es doch recht brauchbar ist, solange man den Einfluß körperlicher Tätigkeit auf das Sollgewicht berücksichtigt.

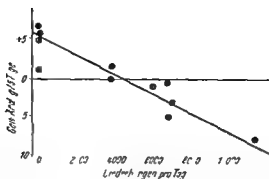


Abb 11 Negative Korrelation zwischen Aktivität und Gewichtsveränderung weiblicher Ratten bei konstanter Nahrungsaufnahme in einem Raum mit konstanter Temperatur (nach BROBECK (1933)) — Abszisse Aktivität gemessen als Umdrehungen eines Laufkafes pro Tag Ordinate Verhalten des Körpergewichtes Jeder Punkt entspricht einem Versuchstier

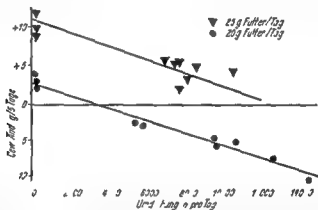
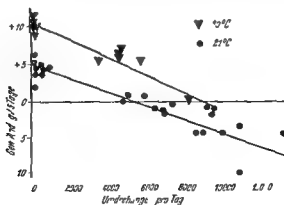


Abb 12 Negative Korrelation zwischen Aktivität und Gewichtsveränderung weiblicher Ratten bei konstanter Umwelt aber verschieden großer Nahrungsaufnahme (nach BROBECK (1933))



vermehrter Gewichtszunahme Die gleiche Wirkung hatte eine Erhöhung der Umwelttemperatur von 21° auf 30° (Abb 13) „Die beschriebenen Beziehungen sind in voller Übereinstimmung mit den Prinzipien der Thermodynamik und konnten aus den calorimetrischen Versuchen und den Bestimmungen des Sauerstoffverbrauches von RLBNER, BENEDET, LISA, DuBOIS und vielen anderen vorhergesagt worden sein“ (BROBECK) Verglichen mit dem üblichen calorimetrischen Experiment gestatteten die beschriebenen Versuche aber die Beobachtung des Gesamtenergiewechsels über eine relativ lange Zeit, während der die Tiere fraßen, tranken, sich bewegten, ruhten, wachten und schliefen

Die Konstanz des Körpergewichtes wird offensichtlich durch sehr feine Regulierungsmechanismen überwacht, die in erster Linie den Komplex von Trieben, die wir Hunger und Appetit nennen, beherrschen durften, die klinische Beobachtung scheint in einzelnen Fällen außerdem auch auf einen Bewegungsdrang nach reichlichen Mahlzeiten hinzudeuten *Bei der Fettsucht liegt eine Störung dieser Regulative vor*

Die Größe des Appetits kann immer nur in Beziehung zum Bedarf gemessen werden Die Fette Patienten sind nicht immer Vielesser, besonders bei alten Leuten, die ein ruhiges Leben führen, kann die Mast durch Nahrungsmengen erfolgen, die für die Bedürfnisse eines jüngeren, aktiven Erwachsenen nicht ausreichen Appetit (Hunger und Appetit werden am besten synonym gebraucht) ist kein einfacher Reflex auf einen definierbaren Reiz, sondern kann durch eine Reihe verschiedenartiger Reize zustande kommen Die Größe des Appetits wird anscheinend durch mehrere Komponenten bestimmt, wobei Eßtrieb und Sättigungsgefühl eine wichtige Rolle spielen Diese Mechanismen reagieren auf verschiedene Reize, unter denen die Höhe der Blutglucose eine besondere Rolle spielen mag, da durch Infusion von Glucose die Hungerkontraktion des Magens beendet werden kann Die glucostatische Theorie von J. MAYER weist dem Traubenzucker sogar eine noch bedeutendere Rolle bei der Regelung des Appetits zu (S 69) Es ist aber sicher, daß der Magen für eine normale Calorienbilanz nicht notwendig ist, da Gastrektomierte ihr Körpergewicht halten und bei jejunaler Sondenernährung ein Sättigungsgefühl entsteht Demnach müssen sich die Mechanismen, die Hungergefühl oder Eßtrieb erzeugen, auch noch an anderen Organen äußern Wesentlich ist die Feststellung von ADOLPH (131), der beobachtete, daß die ‚Verdünnung‘ einer Diät mit calorienlosem Ballast bei Tieren keinen Einfluß auf die Calorienaufnahme hat, die Füllung der Eingeweide also nicht den Hunger reguliert Demnach muß wohl der Stoffwechselzustand bestimmter Zellen, vermutlich im Gleichgewicht mit den Metaboliten im Blut, an der Hungerregulierung beteiligt sein Ob diese Zellen in einem Hungerzentrum liegen oder als Rezeptoren für Reflexe dienen, ist völlig ungewiß

Der Lebensrhythmus des Mitteleuropäers führt oft ohne Auftreten eines Hungergefühles zur Nahrungsaufnahme Hier ist das Sättigungsgefühl die Sicherung vor dem Zuviel Eine Teilsättigung (mit einem bestimmten Nahrungsmittel) muß dabei von einer Totalsättigung unterschieden werden In diesen Begriffen deuten sich Wert und Gefahr abwechslungsreicher Ernährung an Außerdem gibt es einen spezifischen Hunger für nahezu jedes Nahrungsmittel

Als mögliche Ursache der bei der Fettsucht veränderten Calorienbilanz werden häufig Steigerung des Appetits, endokrine Momente und Stoffwechselstörungen nebeneinandergestellt Die Größe des Nahrungsaufnahmetriebes kann aber nur an der Größe des Bedarfes gemessen werden, und insofern können „Appetitsteigerung“ und „Störung der Calorienbilanz“ nicht voneinander getrennt werden Bei einer Betrachtung

tung der Pathogenese der Fettsucht muß deshalb die Steigerung des Appetits (immer relativ zum Bedarf) als stets notwendiges Moment angesehen werden, nicht aber als die primäre Ursache. Als solche kommen vielmehr psychogene, neurogene, stoffwechselmäßige, formative (genetische) und endokrine Einflüsse in Frage. Gelegentlich wirken mehrere dieser Faktoren zusammen, wobei die Unterscheidung zwischen primären und sekundären Wirkungen schwierig werden und manchmal auch mußig sein kann.

Experimentelle Befunde an Fettsüchtigen gestatten im allgemeinen keine Schlüsse über die Pathogenese der Fettsucht, auch wenn das Verhalten Fettsüchtiger in entsprechenden Experimenten anders als das „Normaler“ sein sollte, da niemals unterschieden werden kann, ob das anomale Verhalten Ursache oder Folge der Fettsucht ist. Von pathogenetischer Bedeutung sind nur solche Veränderungen, die der Fettsucht zeitlich vorausgegangen sind oder bei reversiblen Veränderungen nach Abmagerung fortbestehen.

Am eindeutigsten sind die Zusammenhänge der Fettsucht mit Veränderungen am Zentralnervensystem (*hypothalamische Fettsucht*) **ERDMANN** hat als erster darauf hingewiesen, daß Tumoren, welche den Boden des dritten Ventrikels zerstören, eine Fettsucht hervorrufen, auch wenn die Hypophyse nicht betroffen ist. Diese Beobachtung wurde wiederholt bestätigt und Versuche, durch Läsionen im Zwischenhirn Fettsucht experimentell hervorzurufen, waren erfolgreich.

Durch bilaterale Zerstörung des hinteren Hypothalamus können beim Hund caudalwärts ziehende Fasern unterbrochen werden. Gleichzeitig mit der retrograden Degeneration der zugehörigen Zellen in den Nuclei paraventriculares entsteht eine Fettsucht. Erfolgt die Degeneration der Kerne nicht, so bleibt auch die Fettsucht aus. Eine gleichzeitige Degeneration von Zellen des Nucleus supraopticus, die Diabetes insipidus hervorruft, scheint die Fettsucht zu verstärken (135). Auch beim Rhesusaffen kann durch Zerstörung von Teilen des Hypothalamus Fettsucht erzeugt werden. Gleichzeitig können Diabetes insipidus und Hypogonadismus entstehen. Diese Veränderungen stehen aber in keiner Beziehung zum Ausmaß der Fettsucht und sind parallele Folgen der experimentellen Läsionen (136). In allen Fällen fressen die fetten Tiere, wie dies zu erwarten ist, viel mehr als ihre Kontrollen. Mit Hilfe eines besonderen stereotaktischen Instrumentes gelang es **HETHERINGTON** und **RANSOY** (137) im Zwischenhirn der Ratte genau lokalisierte Läsionen zu erzeugen. Größere symmetrische Zerstörungen des Hypothalamus hatten in allen Fällen Fettsucht zur Folge, während die Zerstörung der Hypophyse oder der nervösen Verbindungen mit ihr keinen Einfluß auf das Gewicht der Tiere zeigte. Sehr weit lateral gelegene Läsionen des Thalamus führen nach **ANAND** und **BROBECK** (139) zu Anorexie.

Die Betrachtung des Energiehaushaltes von Ratten mit solchen Hypothalamusläsionen muß von besonderem Interesse sein. Neben **HETHERINGTON** und **RANSOY** haben vor allem **BROBECK**, **TEPPERMAN** und **LONG** (140) sich mit diesem Problem beschäftigt. Sie zeigten, daß kurz nach der Erzeugung der Läsionen die operierten Tiere anfangs gering zu fressen, zwei bis dreimal mehr als die Kontrollen. Störungen des Gasaustauschs wurden nicht beobachtet. Die Messung der Spontanaktivität der operierten Tiere zeigte eine Verringerung. Insofern ist die Calorienbilanz der Tiere auf beiden Seiten gestört. Die freiwillige Ausgabe wird vermindert, die Aufnahme gewaltig erhöht. In einigen Fällen wird Fett auch ohne vermehrte Nahrungsaufnahme nur durch Verringerung der Aktivität, angesetzt. Der Zusammenhang zwischen den Zerstörungen im Hypothalamus und der Freßgier sowie der Herabsetzung der Spontanaktivität ist ungeklärt.

Die Ergebnisse der beschriebenen Experimente bestätigen die Schlüsse ERDHEIMS. Beim Menschen können Zerstörungen des Zwischenhirns am häufigsten wohl durch Kranio-pharyngiome (Erdheim-Tumoren) mit Fettsucht einhergehen und auch die Fettsucht der echten Dystrophia adiposo hypogenitalis ist eine hypothalamische. Wird die Diagnose einer hypothalamischen Fettsucht in Betracht gezogen, so müssen Zeichen einer organischen Läsion im Zwischenhirngebiet vorliegen, sog. Zwischenhirnfunktionsproben (Wasser-Salz-Zuckerbelastungen) sind für diese Zwecke unzureichend.

Die Fettsucht des erblichen *Laurence Moon Bardet Biedlerschen Syndroms* (141) wird meist als *cerebrale* Form bezeichnet. Vielleicht ist sie hypothalamischer Natur. Jedenfalls haben einige Autoren verschiedenartige Läsionen im Boden des dritten Ventrikels beobachtet. Bei dem in Abbildung 14 gezeigten Patienten THANNHAUSERS ging die Polyphagie so weit, daß er alle eßbaren Dinge stahl. Andere Manifestationen des Syndroms sind eine Retinitis pigmentosa (gelegentlich auch atypische Retinitiden) mit verschiedenartigen sekundären Störungen des Visus, Polydaktylie, Schwachsinns, Hypogenitalismus und Störungen der extrapyramidalen Motorsik. Symptomatische cerebrale Fettlosigkeit wird außerdem bei Hydrocephalus internus, speziell bei kleinen Tumoren am vierten Ventrikel beobachtet. Man wird die Schädigung des Bodens des dritten Ventrikels durch Druck als pathogenetisch für den in diesen Fällen immer beobachteten Eßdrang ansehen müssen. Damit ist die cerebrale Fettsucht mit der hypothalamischen identisch.



Abb. 14. Laurence Moon Bardet Biedlersche Krankheit bei einem 14-jährigen Jungen (Patient von P. J. THANNHAUSER).

Die Abb. 14 zeigt ein Beispiel für

schl.

Me

pr. und psych. sind im Zusammenhang mit der Konstitution hat von BERGMANN den Begriff der *Laurence Moon Bardet Biedlerschen*

der Fettsucht

deutung der (

geklärt. In statistischen Studien am Menschen können Umweltfaktoren kaum ausgeschaltet werden. VERNHORSERS (142) Befund, daß eineiige Zwillinge im Gewicht größere Verschiedenheit zeigen als in anderen anthropologischen Merkmalen, weist möglicherweise auf ein Überwiegen der Umweltfaktoren hin. Andererseits konnte DANFORTH (143) zeigen, daß in einem gelben Stamm wilder Mäuse ein Gen existiert, welches regelmäßig eine durch vermehrte Nahrungsaufnahme hervorgerufene Fettsucht erzeugt.

Bei den *psychogenen* Fettsuchten kann man unterscheiden zwischen Überessen aus Gewohnheit, aus mangelndem Widerstand gegen das Nahrungsangebot, aus primärer Lust am kulinarischen Genuß und als Ersatzreaktion für andere versäumte Genüsse.

In die Kategorie der Überesser aus Gewohnheit gehören in erster Linie alte Leute deren Calorienbedarf durch das Alter und die damit zusammenhängende Reduktion der Muskularbeit immer kleiner wird während die Höhe der Nahrungsaufnahme gehalten oder nur ungenügend gesenkt wird. In dieser Gruppe findet man ferner bettlägerige Patienten und sonstige Körperbehinderte sowie erfolgreich operierte Fälle von Hyperinsulinismus (S. 68). Das wesentliche Symptom dieser Gruppe ist daß die Nahrungsaufnahme verglichen mit dem Bedarf des Patienten in den vorhergehenden Jahren nicht vermehrt ist. Dies ist in der zweiten Gruppe anders. Hier findet man immer eine zu reichliche Nahrungsaufnahme die entweder durch die Tischsitten der Umwelt durch übermäßige Nötigung oder durch berufsmaßige Kontakt mit Nahrungsmitteln hervorgerufen wird. In diese Gruppe gehören deshalb fette Kinder Metzger Kochinnen Biertrinker und andere. Häufig stehen solche Patienten auf der Grenze zu der Gruppe der genußsüchtigen Vielesser. Letztere sind die wahren Falstaff Typen allen Freuden des Lebens zugetan und deswegen auch dem Essen. Auf Grund ihrer psychischen Struktur muß man mit dem Volksmund diese Gruppe als gemuthliche Dicke bezeichnen. Mit dem Ausdruck Kummerspeck schildert der Volksmund dagegen fette Menschen für die das Essen der Trost und Ersatz für entgangene andere Genüsse ist die sie nicht mehr erreichen können. Hier findet man postklimakterisch fette Menschen mit Witwen oder Altersspeck Psychopathen oder Psychastheniker sowie Anstaltsinsassen für die Essen und Schlaf die einzige Lebensfreude darstellen. Auch wenn die Zuordnung einzelner Fälle zu den aufgeführten

Kategorien schwierig ist sollte sie aus prognostischen Gründen soweit wie möglich versucht werden.

Während man früher eine Reihe endokrin bedingter Fettsuchtypen (pancreatogene hypophysäre genitale thyreogene Mast) unterschied wurde in der Folgezeit nachgewiesen daß in solchen Fällen Krankheiten der endokrinen Organe nicht vorliegen. Dies führte zur vollständigen Ablehnung endokriner Momente. E. H. RYNEARSON hat dies folgendermaßen formuliert: Die einzigen Drüsen die bei der Fettsucht eine Rolle spielen sind die Speicheldrüsen. Der heutige Standpunkt ist der daß es endokrin hervorgerufene Fettsuchten nicht gibt. Die Organe der inneren Secretion üben aber einen Einfluß auf die Fettverteilung aus. So kommt es im Gefolge gewisser endokriner Krankheiten zu typischen Lokalisierungen des Fettansatzes wenn auch die Fettansammlung selbst nicht endokrin bedingt ist.

Bei Mann und Frau ist die Fettverteilung charakteristisch verschieden. Beim Mann lagert sich Fett vor allem am Stamm ab und zwar werden hier ganz besonders die Bauchwand über dem Magen der Rücken und das Genick bevorzugt. Die Glieder und das Gesicht bleiben frei (Abb. 15). Bei der Frau dagegen wird ein größerer Teil des



Abb. 15 Typische Fettverteilung bei der Fettsucht des Mannes

ettes an den Flanken an Oberarmen Oberschenkeln und am Gesäß abgelagert (Abb. 16). Die stärkere Auffüllung des subcutanen Fettpolsters ruft bereits in normalem Zustand die Weichheit der Konturen hervor. Es gibt auch einen *kindlichen Typ* der Fettverteilung, bei dem die Fettablagerungen am Bauch an den Hüften den Oberschenkeln und Oberarmen zu sehen sind. Die Hand- und Sprunggelenke sind meist blank, während Hand- und Fußrücken Fettpolster tragen. Dieser kindliche Typ ist, unter besonderem Hinweis auf die schlanken Gelenke, früher als hypophysärer bezeichnet worden, wohl deshalb, weil man die kindliche Fettsucht besonders häufig als hypophysär angesehen hat. Überschreitet eine Fettsucht ein gewisses Maß, so können die Prädispositionsstellen die Massen nicht mehr fassen, und es entsteht ein Zwischentyp. Ein solcher Zwischentyp wird aber auch dann gefunden, wenn durch das Postklimakterium die sexuelle Differenzierung teilweise wegfällt, dann tritt bei der Frau zusammen mit dem Matronenspeck auch der Bauch auf, während die Extremitäten unter Umständen sogar wieder schlanker werden.

Die (post)klimakterische Fettsucht ist häufig unter die endokrinen Typen eingereiht und als Folge der erloschenden Ovarialfunktion erklärt worden. Dies ist falsch. Eine genitale Fettsucht, genauer eine *hypogenitale Fettsucht*, gibt es nicht. Als Beweis für die endokrine Natur einer Krankheit muß mindestens gefordert werden, daß Fixierung des hormonbildenden Organes die Krankheit hervorruft und daß Substitutionstherapie sie verhindert. Weder Ovariectomie noch Klimakterium führen aber mit einiger Sicherheit zu Fettsucht. Tritt die Fettsucht wegen der mit dem Ausbleiben der Ovarialfunktion verbundenen sexuellen und psychischen Veränderungen auf, so ist Hormontherapie nur dann erfolgreich, wenn auch die psychischen Veränderungen ansprechen. Auch der männliche Hypogenitalismus führt nicht zu Fettsucht. Die Reaktion von Tieren auf Kastration ist verschieden. Geflügel nimmt an Gewicht zu. Schafe und Ziegen wachsen langsamer und verfetten nicht. Die Ratte bleibt in Bezug auf ihren Fettgehalt normal. Beim Menschen führt Kastration sowohl zu fetteren als auch zu mageren Eunuchen und zwar unabhängig vom Zeitpunkt des Eingriffes. Auch hier dürfte die psychische Struktur von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Die Diagnose der *Irrohlichen Krankheit* (hypothalamische Fettsucht mit echtem Hypogenitalismus) wird häufig gestellt. In der Regel handelt es sich in diesen Fällen um Vorfettungen mit kindlicher Fettverteilung, fälschlich hypophysäre genannt. Bei diesen jugendlichen Fettleibigen kommt nicht selten die Pubertät zu



Abb. 16

Typische Fettverteilung bei der Fettsucht der Frau

spit
Eben
In de

ziehenden Normalisierung des Körpergewichtes von selbst ein. Läßt diese physiologische Abmagerung fatter Kinder zu lange auf sich warten, so kann sie durch entsprechende Diät herbeigeführt werden. In ihrem Gefolge kommt die Pubertät. Gelegentlich trifft man auch Erwachsene, bei denen Libido und Potenz mit dem Auftreten der Fettsucht verschwanden. Auch in diesen Fällen wird eine Abmagerungskur besser helfen als Hormontherapie. Eine Betrachtung der *Dystrophia adiposo hypogonitalis* führt zu der Frage, ob die *glanduläre Hypophyse* einen direkten Anteil an der Entstehung eines übermäßigen Fettansatzes hat. Bis heute liegen keine experimentellen Befunde vor, die zeigen, daß irgendeines der isolierten Hypophysenhormone Fettsucht verursacht. Der anatomische Befund des von FROHLICH veröffentlichten Falles zeigte einen Tumor, der den Hypothalamus in Mitleidenschaft zog. Die Fettleibigkeit dieses Patienten ist als Folge einer primären hypothalamischen Regulationsstörung und nicht einer Störung der Hypophyse aufzufassen.

Auch beim *Hyperadrenocorticismus* ist Fettsucht nicht die Regel. Ein Teil der Cushing-Patienten zeigt Übergewicht, vor allem wenn die Krankheit im jugendlichen Alter beginnt, aber das Gewicht kann auch normal sein und in fortgeschrittenen Fällen sogar nieder. Auch die Patienten mit Untergewicht weisen den typischen Fettansatz in Gesicht und Nacken (*buffalo hump*) auf. Dadurch kann bei flüchtiger Untersuchung eine Fettsucht vorgelassen werden. Gelegentlich ist der Grundumsatz bei der Cushing'schen Krankheit nieder, wichtiger für die Genese des Fettansatzes dürfte aber die exzessive Glukoneogenese aus Eiweiß sein (144). Andere führen die Gewichtszunahme, die auch nach Cortisonmedikation vorkommen kann, auf das von der Substanz hervorgerufene Gefühl des Wohlbefindens zurück.

Eine Abnahme des Hungers ist sehr häufig der Schutz des Patienten mit *Hypothyreose* gegen Fettsucht. Die Gefahr, Energie zu speichern, ist bei einem niederen Grundumsatz und der damit verbundenen geringeren Energieausgabe natürlich besonders groß. Bei der größeren Zahl von Myxodemkranken ist Fettansatz durch die große Wasserspeicherung nur vorgetauscht, vor allem Patienten mit schwerem Myxodem werden nicht fett.

Besonders interessant ist der Zusammenhang zwischen Fettansatz und *Hyperinsulinismus*. Patienten mit dieser Krankheit lernen sehr rasch, daß sie ihre Anfälle durch kohlenhydratgenuß beenden und durch über den ganzen Tag verteilte kohlenhydrathaltige Mahlzeiten weitgehend verhindern können. Dieses an sich zweckmäßige Verhalten führt in manchen Fällen zu Fettansatz. Gegen die Annahme, daß die Hypoglykämie reflektorisch zu übermäßigem Hunger oder die vermehrte Insulinproduktion zu Fettansatz führt, sprechen die Beobachtungen, daß Patienten mit funktionellen Hypoglykämien keine Fettsucht zeigen und der klinische Erfolg sogenannter Insulinmaskuren nicht eindrucksvoll ist. Bei erfolgreich operierten Fällen, die eine Normalisierung des Blutzuckers zeigen, können Appetit und damit Fettleibigkeit bestehen bleiben. Dies zeigt den Einfluß der Gewohnung auf die Genese der Fettsucht.

Stoffwechsel bei Fettsucht und experimenteller Fettsucht

Der Stoffwechsel fettsuchtiger Personen zeigt gewisse Abweichungen vom Normalen. Es kann jedoch zunächst nicht entschieden werden, ob diese Abweichungen Ursache oder Folge der Fettsucht sind, Befunde am fetten Menschen (ebenso am zunehmenden)

sind demnach für die Erklärung der Pathogenese der Fettsucht ohne Belang. Wenn Stoffwechselveränderungen die Ursache einer Fettsucht sind, so müssen sie bereits vor der Fettsucht bestanden haben bzw. nach Abmagerung fortbestehen, sind sie Folge, so müssen sie mit der Fettsucht verschwinden, es sei denn, daß die Krankheit irreparable Schäden gesetzt hat. Untersuchungen des Stoffwechsels normal gewichtiger Personen, bei denen eine Fettsucht vorausgegangen war, ließen aber hinsichtlich der Fettsucht keine pathologischen Züge erkennen. Vergleichende Untersuchungen an Fettsüchtigen vor und nach Abmagerung ergaben eine Normalisierung des Stoffwechsels parallel mit der Normalisierung des Körpergewichtes. Beim Menschen ist also eine für die Fettsucht pathogenetische Stoffwechselstörung nicht festzustellen.

Der Eiweißstoffwechsel ist auch bei voll ausgebildeter Fettsucht normal (145); die Kreatinausscheidung entspricht dem Soll-Gewicht (Eine Ausnahme bilden Patienten mit Cushingscher Krankheit, bei der Phasen mit negativer Eiweißbilanz vorkommen).

Es ist seit langem bekannt, daß Fettsucht zu einem Diabetes führen kann, der diätetischer Behandlung ausgezeichnet zugänglich ist. Tatsächlich konnten NEWBURN und CONN (146) zeigen, daß die anomalen Glucosetoleranzkurven, d. h. die geringe Glucosetoleranz Fettsüchtiger nach Normalisierung des Gewichtes wieder normal wurden (Abb. 17). Die Fructose scheint nach Mitteilungen von STUHLFATH (147) einer ähnlichen Verwertungsstörung zu unterliegen. Es ist aber noch in keiner Weise geklärt, ob die diabetischen Glucosebelastungskurven der Fettsüchtigen Ausdruck eines relativen Insulinmangels sind. Dem Zwischenstoffwechsel des Fettsüchtigen fließen Fette reichlich zu und die verzögerte Verwertung der Hexosen kann auch so erklärt werden, daß bei dem vermehrten Fettangebot Fett bevorzugt verbrannt wird. Nach der Theorie des glucostatischen Mechanismus von J. MAYER (148) ruft eine Störung der Glucoseverbrennung im Zentralnervensystem Hunger hervor (z. B. sowohl durch Hypoglykämie als auch durch Insulinmangel). Eine solche Störung konnte bei einem von J. MAYER beschriebenen Mäusestamm mit erlicher Fettsucht die Ursache für die Hyperphagie darstellen. Belege für die Beteiligung eines glucostatischen Mechanismus am Zustandekommen der menschlichen Fettsucht fehlen.

Das bei Überernährung angesetzte Fett besteht fast ausschließlich aus Triglyceriden. Den Stoffwechsel des Depotfettes hielt man da, der Ge-

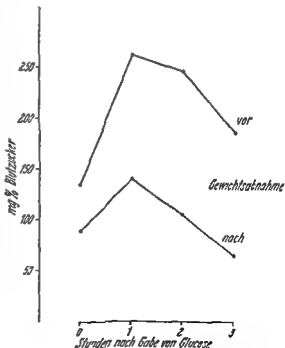


Abb. 17. Glucosetoleranzkurven von Patienten mit Fettsucht vor und nach Abmagerung. Glucosegabe von 1,5 g/kg Sollgewicht (nach NEWBURN und CONN (146)).

samtfettgehalt des Körpers sich nur langsam ändert für sehr träge. Auf Grund dieser Vorstellung konnte man auch eine konstitutionelle Tendenz zur Fettspeicherung (Lipophilie) als Ursache der Fettsucht ansehen. Die Theorie der Trägheit des Stoffwechsels ist aber nicht mehr haltbar, seitdem SCHOENHEIMER und RITTENBERG (149) mit Isotopenexperimenten gezeigt haben, daß die Fettsäuren der Depots ständig rasch ausgetauscht werden. Anatomische, embryologische und biochemische Untersuchungen des *Fettgewebes* haben in den letzten Jahren eine aktive Beteiligung am Prozeß des Fettansatzes bewiesen (150) (S. 598).

Ausgehend von Untersuchungen von STRANG (151) kann ein verhältnismäßig vollständiges Bild des *Stoffwechsels fetter Menschen* entworfen werden, in welches sich die Abweichungen vom Normalen als die Folge der Fettsucht nicht als deren Ursache einordnen. Der Nuchtern R Q fettsüchtiger Patienten liegt im Durchschnitt niedriger als der normalgewichtiger. Nach einer gemischten Probemahlzeit (40 g Eiweiß, 26 g Fett, 52 g Kohlenhydrat), deren R Q 0,83 betragen wurde, steigt der R Q nur langsam. Diese Ergebnisse beweisen, daß der Fettsüchtige nicht nur sein Fett verbrennen kann, sondern die Fettverbrennung sogar vorzuziehen scheint. Auch die geringe Ketose, die beim Fasten der Fetten gefunden wird, deutet auf eine Bevorzugung der Fettverbrennung, vielleicht sogar auf adaptive Fermentbildungen hin. Eine Folge der vermehrten Fettverbrennung ist die Schonung der Kohlenhydratvorräte (Glykogen) und des körpereigenen Eiweißes. Auch die Einschleusung der Nahrung in Zwischenstoffwechsel und Depots geht langsamer vonstatten, denn die Anforderungen des Zwischenstoffwechsels sind durch ein ständiges Fettangebot weitgehend gedeckt und die Depots sind nur teilweise geleert. Der Kohlenhydratspiegel im Blut bleibt dadurch länger erhöht und kann einen echten Diabetes vortäuschen. Der endogene Eiweißumsatz (Abnutzungsquote) bleibt vermutlich unbeeinflusst, soweit das Nahrungseiweiß verbrannt wird, ruft es die spezifisch dynamische Wirkung hervor und trägt je nach der Art seiner Aminosäuren zum Kohlenhydrat- oder zum Fettstoffwechsel bei. Der summarische R Q des ganzen Tages ist bei fetten Personen mit konstantem Körpergewicht genau wie bei normalen gleich dem R Q der zugeführten Nahrung; bei Gewichtszunahme vergrößert sich der R Q durch die Kohlenhydratumschmelzung, bei Abnahme verkleinert er sich durch die vermehrte Fettverbrennung.

Experimentelle Untersuchungen über die gesamten Gas- und Calorienbilanzen sind nur bei kleineren Tieren möglich und zwar kommen hier sowohl Mäuse mit erblicher Fettsuchtformen als auch Ratten mit Hypothalamusläsionen oder mit Fettsucht nach hohen Dosen Goldthioglucose (Solganal) in Frage. Weder an dem bereits erwähnten gelben Stamm mit dominant mendernder erblicher Fettsucht von DANFORTH

peratur kann gegen Kälte aufrechterhalten werden. Nuchterne Tiere verbrennen in erster Linie Fett. Der Gesamt R Q ist während der Periode der Gewichtszunahme hoch, nach Erreichen des Höchstgewichtes normal.

Ein biochemisch grundsätzlich anderer Mechanismus der Fettsucht wurde von J. MAYER und seinen Mitarbeitern (148) an einem anderen Mausestamm mit erblicher Fettsucht (152) festgestellt. Diese rezessiv sich vererbende Veränderung geht mit einer weitgehend insulinresistenten Hyperglykämie, niedrigem Sauerstoffverbrauch und niedriger Körpertemperatur einher. Die Tiere fressen nur wenig mehr als normale Kontrollen, sind aber erheblich inaktiver und sehr empfindlich gegen Kälte. Glucose

und selbst Acetat werden langsamer verbrannt als von Kontrolltieren. All diese Befunde deuten auf eine *Behinderung der oxydativen Vorgänge* im Körper dieser Tiere vermutlich in den Reaktionen des Citronensäurecyclus oder in der Übertragung und Oxydation des Wasserstoffes. Damit ist erstmals eine Fettsucht beobachtet worden, die durch eine echte Stoffwechselstörung hervorgerufen ist, wenn auch eine genaue enzymatische Lokalisation der Störung noch nicht erfolgen kann.

Sonderformen der Fettleibigkeit

Die *regionäre Fettsucht* (Abb. 18) wurde bisher nur bei Frauen beobachtet. Oberkörper, Hals und Arme bleiben bei dieser Krankheit schlank, während der Körper unterhalb des Nabels fett wird. Die Beine nehmen gelegentlich ein geradezu elefantastisches Aussehen an. Neben der Fettablagerung besteht dann auch ein Ödem des subcutanen Gewebes.



Abb. 18 Regionäre Fettsucht



Abb. 19 Lipomatoöse Fettsucht

Einem besonderen Typ isolierter Fettablagerung findet man bei älteren Frauen. Bei dieser *lipomatösen Form* der Fettsucht werden am Gesäß sowie an Außen- und Innenseiten der Oberschenkel Lipome bis zur Größe eines Kinderkopfes (Abb. 19) beobachtet. Auch an den Knien kommen diese knotigen Fettablagerungen vor. Zwischen dieser lipomatösen Form und den mehr flächigen Fettablagerungen der postklimakterischen Frau bestehen fließende Übergänge, doch können die lipomatösen Fettdepots durch Kalorienbeschränkung meist nicht zum Schwinden gebracht werden. Daneben gibt es eine weitere seltene Form der Lipomatose, die bereits zwischen dem

zwanzigsten und vierzigsten Lebensjahr beginnt, Arme und Beine gleichmäßig befallt und familiäre Häufung zeigt (153a)

DERCUM (153) hat unter dem Namen *Adipositas dolorosa* eine besondere Art von Fettablagerungen beschrieben. Zusätzlich zu einer allgemeinen Fettsucht aber auch bei schlanken Personen, kommen hier in der Subcutis isolierte Fettablagerungen von unregelmäßiger und unsymmetrischer Form und Verteilung vor, die sowohl bei Druck als auch spontan schmerzhaft sind. Darüber hinaus findet man eine allgemeine Asthenie sowie ziehende Schmerzen in Muskeln und Gelenken. Das Dercumsche Syndrom findet sich in der Regel bei Frauen. Der Beginn liegt meist in der Menopause und ist schleichend. Der Verlauf ist chronisch, ohne über ein gewisses Maß an Beschwerden fortzuschreiten. Möglicherweise handelt es sich hier um *Harten im Fettgewebe* auf Grund perivascularer zellreicher Infiltrate (FALTA (154)). Das Dercumsche Syndrom ist klinisch histologisch von der „*relapsing febrile nodular non suppurative panniculitis*“ (Weber Christiansches Syndrom) (154a) zu unterscheiden. Letztere ist eine Allgemeinerkrankung, erstere ist auf lokalisierte Bezirke des Fettgewebes beschränkt. In Nerz und Fuchsfarmen wird als Avitaminose eine *Entzündung des Fettgewebes* beobachtet, die angeblich durch Fressen von verdorbenem Fisch hervorgerufen wird.

Klinik der Fettsucht

Die *Diagnose* der Fettsucht ist sehr einfach und geschieht in erster Linie mit der Waage, in zweiter durch Abschätzen der Hautfaltendicke. In der Regel sucht der Patient nicht wegen seiner Leibesfülle den Arzt auf, sondern wegen eines anderen Leidens. Es gibt eine Reihe von Beschwerden, die ursächlich auf die Fettsucht zurückgeführt werden können und deren kausale Therapie natürlich nur durch Abmagerung geschieht.

Die häufige Dyspnoe bei geringer Anstrengung ist ein typisches Symptom der Fettsucht. Bei jugendlichen Patienten ist sie lediglich ein Zeichen dafür, daß durch die Fortbewegung des hohen Eigengewichtes in der Peripherie ein Sauerstoffbedarf entsteht, den das normal große Herz nicht decken kann. Allmählich führt die Mehrbelastung des Kreislaufes zu Abnutzungskrankheiten an Herz und Gefäßen, besonders zu Coronarsklerose und allgemeiner Atherosklerose, mit weiterer Verschlechterung der Situation. Bestehen aus anderen Gründen schon Schäden an den Kreislauforganen, so ist die zusätzliche Belastung durch das erhöhte Körpergewicht besonders ernst zu bewerten. Zu der Vergrößerung der Anforderung an das Herz treten noch Störungen durch die Lageveränderung (Querlagerung), doch wird deren Einfluß meist überschätzt. Das gleiche gilt für das seltene Fettherz. Die Zusammenhänge zwischen Fettsucht und Hypertonie sind immer noch unklar (155). Bei großen statistischen Untersuchungen ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Blutdruck und Körpergewicht. Abmagerungskuren führen zu Blutdrucksenkung, aber nur in etwa der Hälfte der Fälle bis zu normalen Werten. Vermutlich spielt die Fettsucht eine verschlimmernde Rolle. In den Fällen, die bei Abmagerung wieder normotensiv werden, dürfte der zugrundeliegende Gefäßschaden gutartiger Natur sein.

Beschwerden von seiten der Atmungsorgane sind selten. Der Zwerchfellhochstand mag eine gewisse Behinderung der Excursionen bedingen, eine Bronchitis ist als Stauungserscheinung zu deuten.

Klagen über dyspeptische Beschwerden und Blähungen sind häufig, außerdem sind Fettsüchtige besonders oft von Krankheiten der Gallenblase (Steine) und des Pankreas (akute Nekrose) betroffen. Auch zu Hernien kommt es.

Glucosurie ist kein seltener Befund. Nicht jede Glucosurie sollte aber als Diabetes angesprochen werden, da manche Patienten nach Gewichtsreduktion selbst bei Belastungsproben normale Verhältnisse zeigen. Der echte Diabetes bleibt nach Abmagerung fortbestehen, wenn auch meist in milderer Form, er ist bei der Fettsucht nicht selten, ob er als deren Folge angesehen werden darf, bleibt aber immer noch dahingestellt. Albuminurie und Cylindrurie kommen vor. Außerdem neigen Fettsuchtige zu Nierensteinen, oft aus oxalsaurem Calcium. Die im Harn ausgeschiedene Oxalsäure stammt fast ausschließlich aus der Nahrung, da der Körper nur wenig Oxalsäure bildet. Reichliche Zufuhr ist deshalb eine der Voraussetzungen der Steinbildung.

Am Bewegungsapparat findet man als Folge der Belastung Fußdeformitäten, Arthrosen sowie Kreuz- und Ruckenschmerzen.

An der Haut sind bei der Fettsucht, neben Varicen an den Beinen, intertriginöse Veränderungen zwischen den Fettwulsten, unter den Brüsten, unter der Bauchschurze und in der Leistenbeuge häufig festzustellen.

Potenz- und Libidostörungen sind bei Fettsucht nicht so häufig, wie behauptet wird, kommen aber vor. Soweit sie Folge der Fettsucht sind und nicht Ausdruck einer zur Fettsucht neigenden Persönlichkeitsstruktur, bessern sie sich mit dem Verschwinden der Fettsucht. Auch die Amenorrhoe, die gelegentlich beobachtet wird, kann ohne weitere Therapie nach Abmagerung verschwinden. Die verspätete Pubertät fetter Kinder tritt von selbst ein, oft gleichzeitig mit Abmagerung. Über Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit wird bei Fettsucht öfters geklagt.

Tabelle 20 Einfluß von Übergewicht auf die Mortalität von 45 bis 50 Jahre alten Personen (157)

Übergewicht in kg	Zunahme der Mortalität über den Durchschnitt der Altersklasse (in Prozenten)
4,5	8
9	18
18	45
27	67
40	116

Tabelle 21 Aufschlüsselung der Mortalität einiger Krankheitsen nach dem Gewicht der Kranken
Zahl der Todesfälle per 100000 Personen jeden Alters (nach L. J. DUBLIN und H. H. MARKS)

	Unter- gewichtige	Normale	Fettsuchtige
Organische Herzleiden	65	80	121
Angina pectoris	14	16	35
„Krankheiten der Arterien“	17	23	38
Akute und chronische Nephritis	63	82	141
Schlaganfall	49	70	110
Carcinome	52	61	68
Diabetes	9	14	36
Lungentuberkulose	115	57	261
Pneumonie	70	63	59
Unfälle	55	60	67
Selbstmorde	27	24	31

Die *Prognose* der Fettsucht hängt vom Lebensalter ab. Am harmlosesten ist die kindliche Fettsucht zu beurteilen. Auch im Erwachsenenalter bleibt die Mortalität der Fettsüchtigen zunächst ungefähr der der Normalen gleich. Mit Beginn des vierten Lebensjahrzehntes ändert sich dies, und nach dem fünfzigsten Lebensjahr ist die Prognose der Fettsucht schlecht, hauptsächlich durch das vermehrte Auftreten von Hochdruck- und Abnutzungskrankheiten. Fisk (156) hat bereits 1923 darauf hingewiesen, daß eine Person mit 45 Pfund Übergewicht im Alter von 45 Jahren dieselbe durchschnittliche Lebenserwartung hat wie ein Normalgewichtiger mit einer Herzklappenkrankheit. Weitere Angaben über die Prognose enthalten die Tabellen 20 und 21. Die in diesen Tabellen gezeigte bessere Lebenserwartung von Menschen mit Körpergewichten, die unter dem Soll liegen, findet ihre Parallele in Tierversuchen (115c), in denen eine gewisse Unterernährung ebenfalls zur Verlängerung des Lebens führte. Auf die in der Tabelle nicht enthaltene größere Operationsmortalität sei besonders hingewiesen.

Therapie der Fettsucht

Eine *negative Energiebilanz ist völlig unschädlich*. Man kann eine Abmagerungskur auch bei bestehender Schwangerschaft durchführen. Nur Tuberkulose ist eine Kontraindikation.

Als Mittel zur Abmagerung ist *körperliche Betätigung* nur dann sinnvoll, wenn Sicherheit dafür besteht, daß sie regelmäßig erfolgt. Überanstrengungen müssen jedenfalls vermieden werden, da die fettsuchtbedingte Belastung durch Sport und Arbeit weiter erhöht wird. Außerdem wird die Zeit des Patienten verbraucht, und nicht selten erfolgt eine Anregung des Appetits.

Mit Ausnahme besonders geeigneter, seltener Fälle muß die Therapie *diätetisch* erfolgen. Dabei gilt das Prinzip, die Diät nicht allzusehr einzuschränken (1000 bis 1200 Cal), so wird sie der Patient leichter und dauerhafter ertragen, außerdem bleiben mehr Variationsmöglichkeiten. Den Grundstock der Diät bildet die Sicherung des Eiweißminimums durch wenigstens 60 g Eiweiß. Nun wird der Rest der erlaubten Calorien zusammengestellt, wobei die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden können. Calorienarme Nahrungsmittel von hohem Sättigungswert (Gemüse) sind zucker- oder mehlihaltigen Speisen dabei unbedingt vorzuziehen. Ein brauchbarer Speisezettel enthält beispielsweise zwei Gläser Magermilch oder Buttermilch, eine Scheibe Brot, ein Ei, zwei Portionen mageres Fleisch, vier Portionen Gemüse (ohne Butter gekocht oder als Salat mit sehr wenig Öl), eine Kartoffel und drei Portionen Obst (außer Trauben und Bananen), frisch oder eingemacht, aber jedenfalls ohne Zucker. Als detailliertere Vorschrift kann ein Schema von UMBER verwendet werden: Morgens zu Kaffee oder Tee 20 cm³ Milch und 50 g Schrotbrot oder 30 g Semmel, vormittags 100 g Obst, mittags 200 g gebratenes Fleisch, 200 g Gemüse in Salzwasser, 80 g Obst, nachmittags zu Kaffee 20 cm³ Milch, abends 100 g Fleisch, 100 g Gemüse, 20 g Schrotbrot, vor dem Schlafengehen 100 g Obst. Häufig kommt man mit einfacheren Vorschriften aus. Man verbiete Zucker, Kartoffeln, Nahrungsmittel, Kuchen, Nudeln und andere Mehlspeisen, schränke Fett auf das unbedingt Notige und Brot auf eine Scheibe täglich ein und rate dem Patienten, von Fleisch, Salaten, Gemüse und Obst (in roher oder gekochter Form) zu leben. Wasser, ungezuckerter Tee oder Kaffee ohne Milch können ad libitum gestattet werden, doch muß der Patient vor der Appetitanregung durch Kaffee gewarnt werden. Mineralwasser helfen oft zur Unterdrückung des Leeregefühls. Salz kann, außer in Fällen mit Ödem, unbe-

schränkt erlaubt werden. Die fettlöslichen Vitamine A und D gibt man in Form synthetischer Präparate. Eine Indikation für Behandlung mit Vitamin B besteht nicht. Besondere Diätstage (Milchstage oder Obststage) sind nichts anderes als Tage der Unterernährung, da keinem dieser Stoffe eine entfettende Wirkung zukommt. Zum System erhoben, können sie durch einseitige Unterernährung großen Schaden anrichten, einbis zweimal wöchentlich bieten sie eine willkommene Abwechslung des Speisezettels. Selbstverständlich muß auch an den übrigen Tagen Diät gegessen werden. Neuerdings werden eiweißarme Diätformen empfohlen. Sie dürften bei intercurrierenden Infekten zu negativer Stickstoffbilanz führen (S. 376).

Dem Patienten wird vorgeschrieben, sich täglich zu wiegen. Er wird anfangs mit vierzehn Tagen, später mit vier Wochen Abstand zur Sprechstunde bestellt, und seine Beobachtungen, Fortschritte, Rückschritte und diätetischen Probleme werden besprochen. Die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme hängt vom Tageskalorienbedarf und der Zufuhr ab. 1,5—2 kg Gewichtsverlust pro Woche sind selbst bei sehr Fetten ausreichend, gegen die Erreichung des Normalgewichtes zu wird es sogar noch langsamer gehen (Abb. 20). Häufig wird der Fettverlust durch Wasserspeicherung verdeckt, der Gewichtsabfall erfolgt zusammen mit einer Diurese erst zu einem späteren Zeitpunkt. Nachdem die Gefahr eines Rückfalles in die alten Ernährungssitten zu Beginn der Behandlung ohnehin groß ist, kann man zwecks Wassermobilisierung anfangs kleine Dosen eines Schilddrüsenpräparates (nicht beim adipösen Diabetiker) in hartnäckigen Fällen sogar Sahrgan geben.

Im Verlauf der Abmagerungskur schwinden die Symptome der Fettsucht rasch, am raschesten der Kopfschmerz. Der Patient fühlt sich in der Regel viel wohler. Leider wird ihm oft gesagt, daß er schlecht aussähe. Tatsächlich kann er alter wirken, da durch die Abnahme des Fettes Hautfalten entstehen. Darauf sollte vor der Abmagerungskur hingewiesen werden. Massage der Haut zur Verbesserung ihrer Elastizität ist angezeigt, wo dies nicht ausreicht, kann bei Bedarf die Hilfe des plastischen Chirurgen in Anspruch genommen werden. Gelegentlich tritt während der Abmagerung ein Haarausfall auf, der vorübergeht. Im Gefolge der Therapie normalisiert sich häufig der Blutdruck, Digitalistherapie der muskulären Herzinsuffizienz kann unnötig werden, eine Glucosurie verschwinden, ein Diabetes sich bessern. Die Prognose der Patienten, die nach Fettsucht wieder Normalgewicht haben, hängt von der Dauer der Fettsucht und der dadurch hervorgerufenen irreversiblen Schäden ab. Sie ist vermutlich als normal oder beinahe normal anzusehen. Um einem Rückfall in alte Ernährungssitten vorzubeugen, muß der Patient lange Zeit zur Kontrolle bestellt werden. Auch kleinen Gewichtszunahmen trete man energisch entgegen.

Als appetitstörende Droge wurde früher die Ipecacuanha verwendet. Heute kann man als Unterstützung der Diät Dexedrin Präparate oder andere appetithemmende Mittel geben. Thyroxin mobilisiert Gewebswasser; stoffwechselsteigernde Dosen wird man wegen der Nebenwirkungen (Herzklopfen, Tremor) nur selten geben. Gelegentlich sind salinische Abführmittel zur Behebung einer durch die geringe Nahrungs-

spitestens bei der nächsten Mahlzeit wieder eingeholt. Ein Kuraufenthalt in einem Badort ist ein unnötiger Luxus, sinnvoller ist der Aufenthalt in einem Sanatorium, wo der Patient im Kampf gegen seinen Appetit besonders unterstützt wird.

Die *Prognose* der Fettsucht hängt vom Lebensalter ab. Am harmlosesten ist die kindliche Fettsucht zu beurteilen. Auch im Erwachsenenalter bleibt die Mortalität der Fettsichtigen zunächst ungefähr der der Normalen gleich. Mit Beginn des vierten Lebensjahrzehntes ändert sich dies, und nach dem fünfzigsten Lebensjahr ist die Prognose der Fettsucht schlecht, hauptsächlich durch das vermehrte Auftreten von Hochdruck und Abnutzungskrankheiten. Fisk (156) hat bereits 1923 darauf hingewiesen, daß eine Person mit 45 Pfund Übergewicht im Alter von 45 Jahren dieselbe durchschnittliche Lebenserwartung hat wie ein Normalgewichtiger mit einer Herzklappenkrankheit. Weitere Angaben über die Prognose enthalten die Tabellen 20 und 21. Die in diesen Tabellen gezeigte bessere Lebenserwartung von Menschen mit Körpergewichten, die unter dem Soll liegen, findet ihre Parallele in Tierversuchen (115c), in denen eine gewisse Unterernährung ebenfalls zur Verlängerung des Lebens führte. Auf die in der Tabelle nicht enthaltene größere Operationsmortalität sei besonders hingewiesen.

Therapie der Fettsucht

Eine *negative Energiebilanz* ist *vollig unschädlich*. Man kann eine Abmagerungskur auch bei bestehender Schwangerschaft durchführen. Nur Tuberkulose ist eine Kontraindikation.

Als Mittel zur Abmagerung ist *körperliche Betätigung* nur dann sinnvoll, wenn Sicherheit dafür besteht, daß sie regelmäßig erfolgt. Überanstrengungen müssen jedenfalls vermieden werden, da die fettsuchtbedingte Belastung durch Sport und Arbeit weiter erhöht wird. Außerdem wird die Zeit des Patienten verbraucht, und nicht selten erfolgt eine Anregung des Appetits.

Mit Ausnahme besonders geeigneter, seltener Fälle muß die Therapie *diätetisch* erfolgen. Dabei gilt das Prinzip, die Diät nicht allzusehr einzuschränken (1000 bis 1200 Cal), so wird sie der Patient leichter und dauerhafter ertragen, außerdem bleiben mehr Variationsmöglichkeiten. Den Grundstock der Diät bildet die Sicherung des Eiweißminimums durch wenigstens 60 g Eiweiß. Nun wird der Rest der erlaubten Calorien zusammengestellt, wobei die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden können. Calorienarme Nahrungsmittel von hohem Sättigungswert (Gemüse) sind zucker- oder mehlighaltigen Speisen dabei unbedingt vorzuziehen. Ein brauchbarer Speisezettel enthält beispielsweise zwei Gläser Magermilch oder Buttermilch, eine Scheibe Brot, ein Ei, zwei Portionen mageres Fleisch, vier Portionen Gemüse (ohne Butter gekocht oder als Salat mit sehr wenig Öl), eine Kartoffel und drei Portionen Obst (außer Trauben und Bananen), frisch oder eingemacht, aber jedenfalls ohne Zucker. Als detailliertere Vorschrift kann ein Schema von UMBER verwendet werden: Morgens zu Kaffee oder Tee 20 cm³ Milch und 50 g Schrotbrot oder 30 g Semmel, vormittags 100 g Obst, mittags 200 g gebratenes Fleisch, 200 g Gemüse in Salzwasser, 80 g Obst, nachmittags zu Kaffee 20 cm³ Milch, abends 100 g Fleisch, 100 g Gemüse, 20 g Schrotbrot, vor dem Schlafengehen 100 g Obst. Häufig kommt man mit einfacheren Vorschriften aus. Man verbiete Zucker, Kartoffeln, Nahrungsmittel, Kuchen, Nudeln und andere Mehlspeisen, schranke Fett auf das unbedingt Notige und Brot auf eine Scheibe täglich ein und rate dem Patienten, von Fleisch, Salaten, Gemüse und Obst (in roher oder gekochter Form) zu leben. Wasser, ungezuckerter Tee oder Kaffee ohne Milch können ad libitum gestattet werden, doch muß der Patient vor der Appetitanregung durch Kaffee gewarnt werden. Mineralwasser helfen oft zur Unterdrückung des Leeregefühls. Salz kann, außer in Fällen mit Ödem, unbe-

schränkt erlaubt werden. Die fettlöslichen Vitamine A und D gibt man in Form synthetischer Präparate. Eine Indikation für Behandlung mit Vitamin B besteht nicht. Besondere Diättage (Milchtag oder Obsttag) sind nichts anderes als Tage der Unterernährung, da keinem dieser Stoffe eine entfettende Wirkung zukommt. Zum System erhoben, können sie durch einseitige Unterernährung großen Schaden anrichten; ein bis zweimal wöchentlich bieten sie eine willkommene Abwechslung des Speisezettels. Selbstverständlich muß auch an den übrigen Tagen Diät gegessen werden. Neuerdings werden eiweißarme Diätformen empfohlen. Sie dürften bei intercurrierenden Infekten zu negativer Stickstoffbilanz führen (S. 376).

Dem Patienten wird vorgeschrieben, sich täglich zu wiegen. Er wird anfangs mit vierzehn Tagen später mit vier Wochen Abstand zur Sprechstunde bestellt, und seine Beobachtungen, Fortschritte, Rückschritte und diätetischen Probleme werden besprochen. Die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme hängt vom Tageskalorienbedarf und der Zufuhr ab. 1,5–2 kg Gewichtsverlust pro Woche sind selbst bei sehr Fetten ausreichend gegen die Erreichung des Normalgewichtes; zu wird es sogar noch langsamer gehen (Abb. 20). Häufig wird der Fettverlust durch Wasserspeicherung verdeckt; der Gewichtsabfall erfolgt zusammen mit einer Diurese erst zu einem späteren Zeitpunkt. Nachdem die Gefahr eines Rückfalles in die alten Eßsitten zu Beginn der Behandlung ohnehin groß ist, kann man zwecks Wassermobilisierung anfangs kleine Dosen eines Schilddrüsenpräparates (nicht beim adipösen Diabetiker!) in hartnäckigen Fällen sogar Salzyrgan geben.

Im Verlauf der Abmagerungskur schwinden die Symptome der Fettsucht rasch am raschesten der Kopfschmerz. Der Patient fühlt sich in der Regel viel wohler. Leider wird ihm oft gesagt, daß er schlecht aussähe. Tatsächlich kann er alter wirken, da durch die Abnahme des Fettes Hautfalten entstehen. Darauf sollte vor der Abmagerungskur hingewiesen werden. Massage der Haut zur Verbesserung ihrer Elastizität ist angezeigt; wo dies nicht ausreicht, kann bei Bedarf die Hilfe des plastischen Chirurgen in Anspruch genommen werden. Gelegentlich tritt während der Abmagerung ein Haarausfall auf, der vorübergeht. Im Gefolge der Therapie normalisiert sich häufig der Blutdruck. Digitalistherapie der muskulären Herzinsuffizienz kann unnötig werden; eine Glucosurie verschwindet; ein Diabetes sich lassen. Die Prognose der Patienten, die nach Fettsucht wieder Normalgewicht haben, hängt von der Dauer der Fettsucht und der dadurch hervorgerufenen irreversiblen Schäden ab. Sie ist vermutlich als normal oder beinahe normal anzusehen. Um einem Rückfall in alte Eßsitten vorzubeugen, muß der Patient lange Zeit zur Kontrolle bestellt werden. Auch kleinen Gewichtszunahmen trete man energisch entgegen.

Als appetitstörende Droge wurde früher die Ipecacuanha verwendet. Heute kann man als Unterstützung der Diät Dexedrin Präparate oder andere appetithemmende Mittel geben. Thyroxin mobilisiert Gewebswasser, stoffwechselsteigernde Dosen wird man wegen der Nebenwirkungen (Herzklopfen, Tremor) nur selten geben. Gelegentlich sind salinische Abführmittel zur Behebung einer durch die geringe Nahrungs-

spitestens bei der nächsten Mahlzeit wieder eingeholt. Ein Kuraufenthalt in einem Badeort ist ein unnötiger Luxus; sinnvoll ist der Aufenthalt in einem Sanatorium, wo der Patient im Kampf gegen seinen Appetit besonders unterstützt wird.

Die *Prognose* der Fettsucht hängt vom Lebensalter ab. Am harmlosesten ist die kindliche Fettsucht zu beurteilen. Auch im Erwachsenenalter bleibt die Mortalität der Fettsichtigen zunächst ungefähr der der Normalen gleich. Mit Beginn des vierten Lebensjahrzehntes ändert sich dies, und nach dem fünfzigsten Lebensjahr ist die Prognose der Fettsucht schlecht, hauptsächlich durch das vermehrte Auftreten von Hochdruck und Abnutzungskrankheiten. Fisk (156) hat bereits 1923 darauf hingewiesen, daß eine Person mit 45 Pfund Übergewicht im Alter von 45 Jahren dieselbe durchschnittliche Lebenserwartung hat wie ein Normalgewichtiger mit einer Herzklappenkrankheit. Weitere Angaben über die Prognose enthalten die Tabellen 20 und 21. Die in diesen Tabellen gezeigte bessere Lebenserwartung von Menschen mit Körpergewichten, die unter dem Soll liegen, findet ihre Parallele in Tierversuchen (115c), in denen eine gewisse Unterernährung ebenfalls zur Verlängerung des Lebens führte. Auf die in der Tabelle nicht enthaltene größere Operationsmortalität sei besonders hingewiesen.

Therapie der Fettsucht

Eine *negative Energiebilanz* ist *vollig unschädlich*. Man kann eine Abmagerungskur auch bei bestehender Schwangerschaft durchführen. Nur Tuberkulose ist eine Kontraindikation.

Als Mittel zur Abmagerung ist *körperliche Betätigung* nur dann sinnvoll, wenn Sicherheit dafür besteht, daß sie regelmäßig erfolgt. Überanstrengungen müssen jedenfalls vermieden werden, da die fettsuchtbedingte Belastung durch Sport und Arbeit weiter erhöht wird. Außerdem wird die Zeit des Patienten verbraucht, und nicht selten erfolgt eine Anregung des Appetits.

Mit Ausnahme besonders geeigneter, seltener Fälle muß die Therapie *diätetisch* erfolgen. Dabei gilt das Prinzip, die Diät nicht allzusehr einzuschränken (1000 bis 1200 Cal), so wird sie der Patient leichter und dauerhafter ertragen, außerdem bleiben mehr Variationsmöglichkeiten. Den Grundstock der Diät bildet die Sicherung des Eiweißminimums durch wenigstens 60 g Eiweiß. Nun wird der Rest der erlaubten Calorien zusammengestellt, wobei die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden können. Calorienarme Nahrungsmittel von hohem Sättigungswert (Gemüse) und zucker- oder mehligartigen Speisen dabei unbedingt vorzuziehen. Ein brauchbarer Speisezettel enthält beispielsweise zwei Gläser Magermilch oder Buttermilch, eine Scheibe Brot, ein Ei, zwei Portionen mageres Fleisch, vier Portionen Gemüse (ohne Butter gekocht oder als Salat mit sehr wenig Öl), eine Kartoffel und drei Portionen Obst (außer Trauben und Bananen), frisch oder eingemacht, aber jedenfalls ohne Zucker. Als detailliertere Vorschrift kann ein Schema von UMBER verwendet werden: Morgens zu Kaffee oder Tee 20 cm³ Milch und 50 g Schrotbrot oder 30 g Semmel, vormittags 100 g Obst, mittags 200 g gebratenes Fleisch, 200 g Gemüse in Salzwasser, 80 g Obst, nachmittags zu Kaffee 20 cm³ Milch, abends 100 g Fleisch, 100 g Gemüse, 20 g Schrotbrot, vor dem Schlafengehen 100 g Obst. Häufig kommt man mit einfacheren Vorschriften aus. Man verbiete Zucker, Kartoffeln, Nahrungsmittel, Kuchen, Nudeln und andere Mehlspeisen, schränke Fett auf das unbedingt Notige und Brot auf eine Scheibe täglich ein und rate dem Patienten, von Fleisch, Salaten, Gemüse und Obst (in roher oder gekochter Form) zu leben. Wasser, ungezuckerter Tee oder Kaffee ohne Milch können ad libitum gestattet werden, doch muß der Patient vor der Appetitanregung durch Kaffee gewarnt werden. Mineralwasser helfen oft zur Unterdrückung des Leeregefühls. Salz kann, außer in Fällen mit Ödem, unbe-

schränkt erlaubt werden. Die fettlöslichen Vitamine A und D gibt man in Form synthetischer Präparate. Eine Indikation für Behandlung mit Vitamin B besteht nicht. Besondere Diättage (Milchtag oder Obsttag) sind nichts anderes als Tage der Unterernährung, da keinem dieser Stoffe eine entfettende Wirkung zukommt. Zum System erhoben, können sie durch einseitige Unterernährung großen Schaden anrichten, ein bis zweimal wöchentlich bieten sie eine willkommene Abwechslung des Speisezettels. Selbstverständlich muß auch an den übrigen Tagen Diät gegessen werden. Neuerdings werden erweißarme Diätformen empfohlen. Sie dürften bei intercurrierenden Infekten zu negativer Stickstoffbilanz führen (S. 376).

Dem Patienten wird vorgeschrieben, sich täglich zu wiegen. Er wird anfangs mit vierzehn Tagen, später mit vier Wochen Abstand zur Sprechstunde bestellt, und seine Beobachtungen, Fortschritte, Rückschritte und diätetischen Probleme werden besprochen. Die Geschwindigkeit der Gewichtsabnahme hängt vom Tagescalorienbedarf und der Zufuhr ab. 1,5—2 kg Gewichtsverlust pro Woche sind selbst bei sehr Fetten ausreichend, gegen die Erreichung des Normalgewichtes zu wird es sogar noch langsamer gehen (Abb. 20). Häufig wird der Fettverlust durch Wasserspeicherung verdeckt, der Gewichtsabfall erfolgt zusammen mit einer Diurese erst zu einem späteren Zeitpunkt. Nachdem die Gefahr eines Rückfalles in die alten Essitten zu Beginn der Behandlung ohnehin groß ist, kann man zwecks Wassermobilisierung anfangs kleine Dosen eines Schilddrüsenpräparates (nicht beim adipösen Diabetiker), in hartnäckigen Fällen sogar Salyrgan geben.

Im Verlauf der Abmagerungskur schwinden die Symptome der Fettsucht rasch am raschesten der Kopfschmerz. Der Patient fühlt sich in der Regel viel wohler. Leider wird ihm oft gesagt, daß er schlecht aussähe. Tatsächlich kann er älter wirken, da durch die Abnahme des Fettes Hautfalten entstehen. Darauf sollte vor der Abmagerungskur hingewiesen werden. Massage der Haut zur Verbesserung ihrer Elastizität ist angezeigt, wo dies nicht ausreicht, kann bei Bedarf die Hilfe des plastischen Chirurgen in Anspruch genommen werden. Gelegentlich tritt während der Abmagerung ein Haarausfall auf, der vorübergeht. Im Gefolge der Therapie normalisiert sich häufig der Blutdruck, Digitalistherapie der muskulären Herzinsuffizienz kann unnötig werden, eine Glucosurie verschwinden, ein Diabetes sich bessern. Die Prognose der Patienten, die nach Fettsucht wieder Normalgewicht haben, hängt von der Dauer der Fettsucht und der dadurch hervorgerufenen irreversiblen Schäden ab. Sie ist vermutlich als normal oder beinahe normal anzusehen. Um einem Rückfall in alte Essitten vorzubeugen, muß der Patient lange Zeit zur Kontrolle bestellt werden. Auch kleinen Gewichtszunahmen trete man energisch entgegen.

Als appetitstörende Droge wurde früher die Ipecacuanha verwendet. Heute kann man als Unterstützung der Diät Dosedrin Präparate oder andere appetithemmende Mittel geben. Thyroxin mobilisiert Gewebswasser; stoffwechselsteigernde Dosen wird man wegen der Nebenwirkungen (Herzklopfen, Tremor) nur selten geben. Gelegentlich sind salinische Abführmittel zur Behebung einer durch die geringe Nahrungs-

spitestens bei der nächsten Mahlzeit wieder eingeholt. Ein Kuraufenthalt in einem Badeort ist ein unnötiger Luxus, sinnvoller ist der Aufenthalt in einem Sanatorium, wo der Patient im Kampf gegen seinen Appetit besonders unterstützt wird.

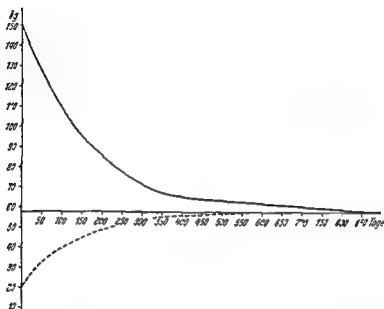


Abb 20 Verhalten des Körpergewichtes bei konstanter Nahrungszufuhr, gleichmäßiger Beschäftigung und gleichbleibendem Klima

Unter diesen Bedingungen gilt

$$\frac{dG}{dt} = Z - k G^{3/2}$$

(G ist Körpergewicht, t Zeit Z Nahrungszufuhr Der Grundumsatz ist $k G^{3/2}$, der Gesamtumsatz $k'' k' G^{3/2} = k G^{3/2}$) Eine mathematische Lösung erfolgt durch

$$\begin{aligned} G &= y^2 \\ \frac{dG}{dt} &= 2y \frac{dy}{dt} \\ 2y \frac{dy}{dt} &= Z - ky^3 \\ \int \frac{2y^3 dy}{Z - ky^3} &= \int dt \end{aligned}$$

Die einfachere graphische Lösung sei an Hand des dargestellten Beispiels illustriert. Es sei f (Brennwert von 1 kg Fettgewebe) = 5000 Cal die tägliche Zufuhr = 3000 Cal und $k = 200$ Dann ist

$$\begin{aligned} f \frac{dG}{dt} \text{ (Cal)} &= Z \text{ (Cal)} - k G^{3/2} \text{ (Cal)} \\ \frac{dG}{dt} &= \frac{Z}{f} - \frac{k}{f} G^{3/2} \\ &= 0,6 - 0,04 G^{3/2} \end{aligned}$$

Wenn $\frac{dG}{dt}$ gleich Null ist findet keine Gewichtsänderung statt bei der angenommenen Person bei 58 kg Körpergewicht (Die klinische Bedeutung dieses Gewichtes hängt von der Statur ab) Für jedes G kann $\frac{dG}{dt}$ berechnet werden. Die Abbildung zeigt daß Gewichtsabnahme und zunahme bei konstanter Diät keine geradlinigen Funktionen darstellen können. Für jede Beschäftigungsart und Diät können analoge Kurven errechnet werden und erlauben die Abschätzung der voraussichtlichen Dauer einer Kur.

Magersucht

Definition

Die *Magersucht* ist die *krankhafte Folge einer calorisch unzureichenden Ernährung*. Ihre Diagnose erfolgt aus dem niederen Körpergewicht und aus typischen Symptomen verursacht durch Calorienmangel. Nicht alle Personen mit Untergewicht sind unterernährt. Magerkeit ist nicht Magersucht, wenn es vielleicht auch an der Grenze zwischen beiden fließende Übergänge gibt. Es wurde bereits gezeigt (Tab. 21) daß die Lebensaussichten magerer Personen im allgemeinen ausgezeichnet sind. Die Prognose chronisch unterernährter Menschen ist dagegen schlecht. Die Magersucht als Folge der Unterernährung steht den Mangelkrankheiten im engeren Sinne (Vitamine, Eiweiß, Minerale) gegenüber. Letztere können im Gefolge calorisch unzureichender Diät auftreten. Da der Mindestbedarf des erwachsenen menschlichen Körpers an essentiellen Nahrungsmitteln relativ klein ist und auch bei geringer Nahrungszufuhr gedeckt werden kann, sind selbst in Hungerszeiten reine Formen der calorischen Unterernährung wohl häufiger als man annimmt. Trotzdem ist es noch nicht immer möglich, die Folgen von Avitaminosen, Hypoproteinosen und Calorienmangel vollständig voneinander zu trennen. Am ehesten gelingt dies bei den Avitaminosen (Tab. 38-39), weil diese Krankheiten häufig auch bei calorisch ausreichend ernährten Menschen beobachtet werden und durch die Zufuhr reiner Vitamine beim mangelernährten Kranken die Vitaminsmangelercheinungen rasch beseitigt werden können. Die Symptome von Eiweißmangel und calorischer Unterernährung sind beim Erwachsenen dagegen nur schwer zu trennen, denn bei calorienmäßig hinreichender Ernährung ist das Eiweißminimum (S. 376) nach Abschluß des Wachstums sehr niedrig. Beim gelkrankheiten verschiedene Bedeutung haben, werden im amerikanischen Sprachgebrauch (undernutrition und malnutrition weitgehend synonym gebraucht.

Pathogenese der Magersucht

Als Ursachen der Magersucht kommen Störungen der Nahrungsaufnahme, der Resorption sowie Verbrauchssteigerungen in Frage.

In Friedenszeiten ist in Mitteleuropa eine Störung des Appetits die häufigste Ursache mangelhafter Nahrungsaufnahme. Dies gilt vor allem für die beiden Magersuchten im engeren Sinn, die Anorexia nervosa und die Simmonds'sche Kachexie. Appetitstörungen sind außerdem häufige Folgeerscheinungen organischer und psychischer Krankheiten (z. B. chronische Infekte, Carcinome, postencephalitische Zustände, Depressionen). In vielen Ländern, vor allem der Tropen, ist die Ursache mangelnder Nahrungsaufnahme immer noch die Armut, der Mangel an Lebensmitteln, der Hunger. Auch in Europa kommen Hungersnöte aus bekannten Gründen periodisch vor.

Ursache von Resorptionsstörungen sind chronische Diarrhoen unterschiedlicher Ätiologie, mangelhafte Sekretion der Verdauungssäfte, Anacidität, Pankreaskrankheiten und atrophierende Krankheiten der Darmschleimhaut wie Sprue. Auch chro-

nische Unterernährung kann Resorptionsstörungen verursachen. Schlechtes Kauen allein führt nicht zu Resorptionsstörungen.

Ein großer *Mehrverbrauch* liegt bei der Lactation vor, in geringem Maße auch bei der Schwangerschaft. Die Appetitsregulation hält hier allerdings normalerweise Schritt; wenn Patientinnen in der Stillzeit abmagern, liegt gewöhnlich eine Störung der Nahrungsaufnahme vor, sei es durch intercurrierende organische Krankheiten, psychische Alterationen oder Armut. Die Abmagerung von Patienten mit Thyreotoxikose oder chronisch fieberhaften Krankheiten ist ebenfalls durch den Mehrverbrauch bestimmt, doch ist es unklar, warum hier die Appetitsregelung nicht eine Mehraufnahme veranlaßt. Die Magersucht eines unbehandelten schweren Diabetes ist durch den dauernden Glucoseverlust erklärlich, heute halten sich Diabeteskranken meist aus therapeutischen Gründen mager. Unklar ist die Genese der Carcinomkachexie sowie die Abmagerung bei Eingeweideparasiten. In der Regel sind dabei sowohl Grundumsatz (Wärmebildung) als auch Stuhlbeschaffenheit (Resorption) normal, eine toxische Wirkung von Zerfallsprodukten, pathologischen endogenen Substanzen oder Erregergiften führt hier wohl zu einer Appetitsstörung. Häufig treten psychische Momente hinzu.

Klinik der Magersucht

Die letzten Kriege haben leider reichlich Material zu ausgezeichneten Beschreibungen der Magersucht geliefert (158, 159, 160, 160a, 160b, 160c, 160d). Im Mittelpunkt der Beschwerden stehen in der Regel Lustlosigkeit, Mangel an Energie und Müdigkeit. Die Erscheinung der Patienten ist typisch: Das Aussehen wird durch vorstehende Backenknochen, eingezogene Zwischenrippenräume, scharf abgezeichnete Beckenknochen, vorspringende Dornfortsätze der Wirbelsäule, eine Betonung der Knochen der Schulterhöhe und tief eingezogene Hohlen über Schlüsselbein und Brustbein bestimmt. Bei fortgeschrittenen Fällen mit extremer Abmagerung sehen die Glieder skelettartig aus, die Gelenke sind dann sehr prominent. Die Haut der Patienten ist in der Regel gelblich-blaß, trocken und kalt, bei Kälte wird sie leicht cyanotisch. Häufig findet man fleckige, schmutzige Pigmentierungen, an Oberarm und Oberschenkel kann man eine Folliculose beobachten. Die Hautfalten sind sehr dünn. Im jugendlichen Alter wird das Wachstum eingeschränkt. Haltung und Gang sind charakteristisch, Körper und Arme hängen dabei nach vorn über, der Kopf ist auf die Brust gesenkt, die Knie sind immer leicht gebeugt. Unterernährte frieren viel auf Grund ihrer niedrigen Hauttemperatur. Häufig ernähren sie sich flüssigkeitsreich und haben ein großes Harnvolumen. Diarrhoe mit Atrophie der Drüsen der Darmwand tritt hinzu, und „Diarrhoe und Polyurie sind vielleicht die am meisten demoralisierenden Seiten des Spätstadiums einer Hungersnot“ (McCance (160d)).

Der Gesamtstoffwechsel ist in vielen Fällen subnormal, Erniedrigungen des Grundumsatzes bis —50% sind beobachtet worden, Werte unter —30% allerdings nur in
 experimentelle Unterlagen. Der Urin ist normal. Das Plasmaeweiß ist nur wenig verringert. Eine Veränderung des Albumin/Globulin-Quotienten gehört zum Bild des Erweißmangels. Höchstens die γ -Globuline sind beim Calorienmangel leicht vermindert. Der Blutzucker ist erniedrigt. Glucosebelastungskurven sind anomal flach, zei-

gen aber bei Doppelbelastung nach STAUD den angeblich diabetischen, erhöhten zweiten Gipfel. Von einigen Autoren wird beschrieben, daß die oralen Kurven flach, die intravenösen normal sind. Außer in Fällen mit Diarrhoe scheint dies aber nicht vorzukommen. Im übrigen hängt die Glucosetoleranz stark vom Grad der Unterernährung ab (GILZOW (162)). Phosphorlipide und Cholesterin im Plasma sind normal oder erniedrigt, das Neutralfett kann aber hoch sein (S. 599).

Am Kreislauf findet man eine Hypotonie, Sinusbradycardien bis 30 bei Ruhe, Niedervoltagen und Nodalrhythmen werden beobachtet. Der Venendruck und der Kapillardruck sind niedrig. Das Herzzeitvolumen ist klein. Durch den trägen Kreislauf entstehen Thrombosen in den Venen des Oberschenkels und den Iliacae, die zu Lungenembolien mit Infarkten und Sekundäreavernen führen können. Das Plasmavolumen ist meist normal, der Thiocyanatraum ist aber häufig relativ vergrößert, bezogen auf das Soll Gewicht, ist er normal. Ödeme können im Zusammenhang mit einer Hypoproteinämie entstehen, bei rein calorischer Unterernährung werden sie nicht beobachtet, sie sind eher die Folgen der Eiweißmangelernährung. Der oft postulierte Zusammenhang zwischen Hypalbuminämie und Hungerodem besteht nicht, die tatsächlichen Gründe für das Auftreten einer Wasserretention bei Unterernährung konnten bislang nicht gefunden werden (162a). Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigen fast nie Ödeme. Es besteht eine geringgradige macrocytäre Anämie, eine Leucopenie. Der Cholesteringehalt der Erythrocyten ist niedrig, die Senkungsgeschwindigkeit normal. Fortgeschrittene Fälle zeigen eine geringe Infektesistenz, doch scheint diese ein Spätsymptom zu sein. Die Morbidität und Mortalität an Tuberkulose sind aber eindeutig erhöht. Hautproben auf Tuberkulose können, bei bestehender Infektion, negativ ausfallen. Die Bildung von Antikörpern bei der Unterernährung ist eine problematische Frage. Die Mehrzahl der Beobachter ist der Meinung, daß sie bei Unterernährung nicht oder nur sehr spät leidet. Eine Anfälligkeit der Unterernährten gegen Pyodermien und Dysenterie wird beschrieben. Andere Untersuchungen haben keine besondere Anfälligkeit gegen die gewöhnlichen Infektionskrankheiten, mit Ausnahme der Tuberkulose, ergeben. Diese Diskrepanz kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß die Umstände der Unterernährung oft auch schlechte hygienische Bedingungen schaffen. Der Verlauf der Infektionskrankheiten bei Unterernährung kann ungewöhnlich sein, Fieber wird oft vermißt. Auch die Wundheilung verläuft langsam. Die Reflexe sind stark abgeschwächt, fehlen aber selten ganz, die Koordination bleibt erhalten. Ohnmachtsanfälle sind häufig, aber von kurzer Dauer. Eine Trägheit des vegetativen Nervensystems zeigt sich an den verminderten Reaktionen auf Atropin oder Picrotoxin. Sogenannte „Zwischenhirnproben“ wie Wasserteste, Salzbelastungen und Zuckertoleranzkurven können pathologisch sein. Diese Veränderungen kommen auch bei sicher sekundären oder psychogenen Magersuchten vor und sind deshalb pathogenetisch bedeutungslos.

Von besonderem Interesse sind die psychischen Veränderungen. Der Geist ist gewöhnlich klar und die Scharfe der Sinne und des Verstandes bleibt erhalten. Es besteht aber in der Regel eine Interesselosigkeit an den Dingen der Außenwelt.

sichtslosigkeit im Drang nach Nahrungsmitteln, die selbst nach Wiedereintritt normaler Verhältnisse fortbestehen kann.

Nicht eigentlich zur Magersucht gehörig, ihr jedoch nahe verwandt, sind die Dystrophien, d. h. Krankheiten, die durch Mangel an einem der Nährstoffe entstehen

Während die Dystrophien beim Erwachsenen meist eine Komplikation der calorischen Unterernährung darstellen (einige Symptome, wie Dyspigmentierungen, Ödeme, Verschiebung des Albumen Globulin Quotienten wurden bereits genannt), kommt sie beim Kinde auch bei calorisch zureichender Ernährung vor. Die klinisch bedeutsame Form der Dystrophie ist die durch Eiweißmangel hervorgerufene. Von ihrem ersten Beschreiber, CZERNY, wurde sie *Mehlnahrschaden* genannt, weil sie bei Kleinkindern auftritt, die nach der Entwöhnung fast ausschließlich mit in Wasser gekochtem Mehl mit oder ohne Zusatz von Butter oder Salz, ernährt werden. CZERNY hat bereits vermutet, daß ein Mangel an tierischem Eiweiß im Mittelpunkt der Pathogenese steht, eine Vermutung, die durch die ausgedehnten therapeutischen Versuche von FROVATI inzwischen bewiesen ist (163).

Die Symptome der Eiweißmangeldystrophie (*Hypoproteinose* nach FROVATI) sind Hemmung des Größenwachstums, Ödeme, trophische Veränderungen der Haut (Dyspigmentierungen) und der Haare, Diarrhoe mit Appetitlosigkeit, Abnahme der Fermentaktivität im Duodenalsaft auf Grund einer Schädigung des exokrinen Pankreas, eine Verfettung der Leber, die bei unbehandelten Fällen in eine Cirrhose übergehen kann, eine normocytaire, manchmal macrocytaire Anämie mit Erythroblastose des Knochenmarks, eine starke Hypoproteinämie, die vor allem durch eine Verringerung des Albumins, daneben auch der α und β Globuline hervorgerufen wird, während die γ Globuline nur wenig betroffen sind, eine deutliche Verminderung der Gesamtelektrolytenkonzentration, eine Vergrößerung des extracellulären Flüssigkeitsraumes und zuletzt aber klinisch sehr wichtig, eine hochgradige Apathie, die nur bei größeren Kindern von Perioden starker Reizbarkeit unterbrochen werden soll.

Neben diesen konstanten Symptomen des Eiweißmangels finden sich, je nach der Herkunft der Kohlenhydratnahrung noch Avitaminosen (z. B. Pellagra in Maisländern *Beri Beri* in Reisländern), daneben kommen, vor allem in den Tropen, auf Grund der Resistenzschwäche vielerlei chronische Infektionen vor, die das klinische Bild ebenfalls stark beeinflussen können. Die Hypoproteinose bei den farbigen Rassen wird, möglicherweise auf Grund eines Vitaminmangels (B_6 ?), häufig, wenn auch nicht regelmäßig, von Pigmentverlust begleitet, dieses Syndrom wird in der neueren Literatur als *Kuashiorkor* bezeichnet.

Sonderformen der Magersucht

Die *Anorexia nervosa*, 1868 erstmals von SIR WILLIAM GULL beschrieben, ist die Folge mangelhafter Nahrungsaufnahme auf Grund eines krankhaften Gemütszustandes. Die Krankheit betrifft ausschließlich Frauen und beginnt meistens vor dem zwanzigsten Lebensjahr. Trotz der Abmagerung sind viele Patientinnen überraschend aktiv und stehen dadurch bei ihrer Umgebung im Ansehen großer Tüchtigkeit. Die Symptome sind mit den oben beschriebenen der Magersucht identisch, Amenorrhoe tritt früh ein, sie ist die wichtigste endokrine Veränderung (164a) und wird in allen Fällen beobachtet. Obstipation, Erbrechen, Nausea kommen vor. Der Verlauf hängt vom Grad der Unterernährung ab. Bei manchen Patientinnen verläuft das Leiden progressiv, wobei intercurrierende Infekte oder Marasmus dem Leben ein Ende setzen können. Meist ist die Prognose nicht so ernst und der Gewichtsverlust schreitet, nachdem er ein gewisses Maß erreicht hat, nicht weiter fort. Therapieerfolge kommen

vor (Abb 21, 22) Auch psychiatrisch betrachtet bietet die Krankheit ein typisches Syndrom (164) Die verringerte Nahrungszufuhr ist nicht immer die Folge eines Appetitmangels, gelegentlich wird die Nahrungsaufnahme trotz starken Hungers aus irgendwelchen Motiven eingestellt Die Untersuchung deckt oft gefühls- und kontaktarme Persönlichkeiten auf, anamnestisch findet man überbesorgte Eltern, meist die Mutter, neben einer starken Bindung der Patientin an den überbesorgten



Abb 21 Anorexia nervosa bei einer 21jährigen Frau (Schwierigkeiten mit der Schwiegermutter im Haushalt)



Abb 22 Die gleiche Frau wie in Abbildung 21 nach Beseitigung der Appetitstörung

Elternteil der insgeheim aber auch angefeindet werden kann Es bestehen Minderwertigkeits- und Abhängigkeitsgefühle gleichzeitig mit einem starken Drang zur Unabhängigkeit Besserung der psychiatrischen Symptome mit Anpassung an die Umwelt und Normalisierung des Gewichtes kommen ebenso häufig vor wie ein chronischer Verlauf ohne wesentliche Änderung Die Therapie der Krankheit muß in erster Linie psychotherapeutisch sein und der Patientin den Kontakt mit einer stabilen ärztlichen Persönlichkeit ermöglichen Stationäre Aufnahme zum Zwecke der Unterbrechung der häuslichen Situation kann nötig werden In schweren Fällen ist Sondernahrung angezeigt ACTH und Cortison sollten wegen ihrer appetitanregenden Wirkung versucht werden Differentialdiagnostisch muß die Anorexia nervosa von den anderen psychogenen Magersuchten abgegrenzt werden Dazu dienen der Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes und die Amenorrhoe

Durch die Zerstörung des Vorderlappens der Hypophyse entsteht das Bild des *Panhypopituitarismus*. Seine häufigsten Folgen sind hypopituitäres Myxödem, Verlust von Geschlechtsfunktionen und Libido, Asthenie und später Symptome der Addison'schen Krankheit. Ein kleiner Teil der Fälle geht mit schwerer Magersucht einher (Abb. 23). Die häufigste Ursache des Panhypopituitarismus ist eine Nekrose



Abb. 23 Hypophysäre Kachexie 2-jähriges Mädchen 22,8 kg

der Hypophyse post partum, die hauptsächlich nach schweren Geburten mit starken Blutungen beobachtet wird. Bei diesem Krankheitsverlauf kommt Kachexie nicht orderschäpfit vor (ШЕЕХАН (163)) und manche Autoren trennen deshalb ein eigenes *Sheehansches Syndrom* (Hypopituitarismus ohne Kachexie) vom Bild der *Simmondschen Krankheit* (mit Kachexie) ab. Die Ursache der Kachexie ist unklar. Experimentell kann sie durch Hypophysektomie nicht erzeugt werden. Als wahrscheinlichste Erklärung kommen Läsionen im Zwischenhirn bei posttraumatischen Erkrankungen (Abb. 24) oder die Folgen der sekundären Addison'schen Krankheit in Frage. Die Krankheit beginnt als Myxödem und gibt den Patienten zunächst ein gedunsenes Aussehen. Bald darauf erloschen Menses und Libido, die Körperhaare fallen aus. Der Hypoadrenocorticismus tritt erst später auf. Addisonkrisen kommen vor. Tritt die Kachexie dazu, so wird das Bild weitgehend von ihr beherrscht. Das Kopfhaar wird dünn, die Zähne brechen ab, die trockene elfenbeinfarbige Haut tauscht frühzeitige Vergreisung vor. Der Verlauf von hier aus ist progredient. Hunger und Durst fehlen völlig und die Patienten gehen an ihrer Kachexie im Coma zugrunde. Die Differentialdiagnose ist anfänglich mit Hilfe des Verhaltens von Grundumsatz und Menses sowie des Blutzuckers einfach. Bei starker Abmagerung werden diese Zeichen aber unsicher, da sie auch die Folgen schwerer Unterernährung sein können. Am ehesten hilft dann noch das Verhalten von Haaren und Zähnen sowie die typische Anamnese. Eine niedere Corticoidausscheidung ist von fraglicher Signifikanz. Die Unterscheidung von der Anorexia nervosa stützt sich auf deren psychiatrische Symptomatik und



Abb. 24 Hypophysäre Kachexie — 32-jähriger Mann

Im Krieg verschüttet. Bei Autopsie vollständige Atrophie der Hypophyse

von Anfang an indiziert. Mit ACTH und Cortison werden gute Erfolge erzielt. Addison kranken müssen mit Glucose, Kochsalz und Deoxycorticosteronacetat behandelt werden. Bei Abmagerung muß eine allgemeine Magersuchttherapie eingeleitet werden. Auch ohne Abmagerung ist die Prognose fraglich.

Die von SIVONS (1966) zuerst beschriebene *Lipodystrophie* geht mit Schwund des Fettgewebes des Oberkörpers einher, während vom Becken an abwärts der Fettansatz normal ist. Die Krankheit betrifft ausschließlich Frauen und beginnt in der Regel im Kindesalter, kann aber auch später erscheinen. Der Fettschwund setzt im Gesicht ein und ergreift nacheinander Hals, Thorax und Abdomen. Da die Krankheit nicht notwendigerweise progressiv ist, kann gelegentlich nur das Gesicht befallen sein, dessen Skelettstruktur mit dem starken Hervortreten des Musculus zygomaticus (Abb. 25) als besonders charakteristisch gilt. Fälle mit hyperkinetischen Syndromen sind beschrieben und legen den Gedanken nahe, die Lipodystrophie unter die trophischen Störungen einzureihen. In der Regel ist das Nervensystem aber nicht betroffen. Eine Therapie der Krankheit gibt es nicht. Mast führt zu Fettablagerung in den nicht betroffenen Körperpartien. Mit der regionären Fettsucht ist die Lipodystrophie von SIVONS ätiologisch nicht verwandt, da bei der Lipodystrophie der Fettschwund der oberen Körperhälfte selbst bei starkem Fettansatz an der unteren nicht zu beeinflussen ist, während die regionäre Fettsucht an der oberen Körperhälfte zwar keinen Fettansatz, aber immerhin ein normales Fettpolster aufweist. Außerdem werden bei der regionären Fettsucht keine neurologischen Symptome beobachtet.

Die neurale Magersucht ist eine trophische Störung des Fettgewebes bei Krankheiten des zweiten motorischen Neurons.

Therapie der Magersucht

Die Therapie der Magersucht liegt nicht immer in der Hand des Arztes, oft kehrt nach Beseitigung wirtschaftlicher oder sozialer Schwierigkeiten der Appetit von selbst zurück. Die Überwindung der Abneigung gegen das Essen ist eine Frage der Psychotherapie vom guten Zureden für Schwerkranke bis zur sorgfältigen Exploration und Aussprache bei der Anorexia nervosa. Sind Appetitreste vorhanden, so kann durch Verwendung geeigneter kalorienreicher Nahrungsmittel die Aufnahme gesteigert werden. Auch ACTH und Cortison gelegentlich auch Thyroxin regen vermehrte Nahrungsaufnahme an. In besonders fortgeschrittenen Fällen muß zur Sonde gegriffen werden. Manchmal kommt der Appetit bereits nach der ersten Gewichtszunahme, meist bedarf es einer dauernden psychotherapeutischen Wachsamkeit, und Versager sind auch nicht selten. Sogenannte appetitanregende Mittel sind



Abb. 25 *Lipodystrophia progressiva* SIVONS, 45-jährige Frau

meistens wirkungslos können aber versucht werden (Vitamin B₁, Chinin Tinktur *Aperitife*, Arsen und *Strychnin*) Zum Zweck der Überwindung des toten Punktes ist auch der Gewichtsanstieg nach DOCA brauchbar, die Insulinmastkur ist dagegen von geringem Wert

Bei der Wiederernährung Magersüchtiger muß mit der natürlichen Tendenz des Körpers, überschüssige Energie als Fett zu speichern, gerechnet werden. Allzu reichliche Calorienzufuhr ist nicht angezeigt. Der Aufbau von Körpereweiß wird durch leichte aktive Übungen der gesamten Muskulatur angeregt. So bald wie möglich sollen die Patienten aufstehen und sich körperlich betätigen. Zum Ausgleich möglicherweise vorhandener Vitaminmangelstörungen gebe man anfangs Vitamine. Die Diät muß eiweißreich sein und soll anfänglich wenig Kochsalz enthalten. Am zweckmäßigsten steigert man die Calorienzufuhr anfangs nur wenig und verteilt die Kost auf mindestens fünf bis sechs Mahlzeiten täglich. Keinesfalls darf die Calorienzufuhr mehr betragen als dem Soll Gewicht des Patienten entspricht. Wie gezeigt (Abb. 20), kann damit das Normalgewicht erreicht werden. Der Beginn einer positiven Calorienbilanz kann mit einem Gewichtsverlust durch Ödemausschwemmung einhergehen. Eine vollständige Erholung von einem Zustand der Unterernährung dauert viele Monate, raschere Gewichtszunahmen sind nur Fettansatz.

Bei stark ausgehungerten Patienten läßt sich die parenterale Therapie gelegentlich nicht vermeiden. Gerade bei solchen Patienten besteht wegen der schlechten Situation des Kreislaufes die Gefahr der Dekompensation. Die Infusion von Glucose soll deshalb langsam und unter laufender Kontrolle geschehen. Eine Steigerung der Frequenz (normale Frequenzen können bei Magersüchtigen bereits relative Tachycardien sein), Rhythmusstörungen, Dyspnoe und venöse Stauung sind schlechte Zeichen und erfordern Herztherapie durch Digitalis. Liegt durch Mangel an Vitamin B₁ gleichzeitig eine Beri Beri vor, so ist ein bis zwei Tage vor Beginn der Infusionen eine Vorbehandlung durch parenterale Zufuhr des Vitamins oder von Carboxylase zweckmäßig. Die Zufuhr von Aminosäuren ist im allgemeinen nicht angezeigt, da sie Anorexie hervorrufen kann. Eine Ausnahme bilden die reinen Hypoproteinosen, bei denen die Verabreichung von Casein oder Aminosäuren die Therapie der Wahl darstellt. Bluttransfusionen oder Eiweißinfusionen nutzen nichts, da ihr Eiweiß nur langsam abgebaut und der Zellernährung dienstbar gemacht wird. Die parenterale Fettbehandlung ist noch im Versuchsstadium (166a). Die Reaktionen des unterernährten Organismus auf Atropin, Pilocarpin und Adrenalin sind träge und treten nur bei hohen Dosen ein. Die Reaktion auf Insulin ist nicht einheitlich. Starke Hypoglykämien werden ebenso beobachtet wie Insulinunempfindlichkeit.

Manche Patienten mit Hypertonie können durch Unterernährung entscheidend gebessert werden. Bei diesen läßt man das Untergewicht bestehen, selbst wenn es gewisse Beschwerden verursacht. Muß aus irgendwelchen Gründen eine Gewichtszunahme erzielt werden, so ist nur eine äußerst langsame Nahrungsmehrzufuhr gestattet. Bei sorglosem, aber nicht einmal übermäßig raschem Wiederaufbau sind schwere Verschlimmerungen der Hypertonie beobachtet worden.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

- KRUMWACHER O *Erg Physiol* 5 (1906) 746 — LIEBEY F *Geschichte der Physiologischen Chemie* Leipzig Wien 1935 — LUSK G *Endocrinology and Metabolism* 3 Band New York 1922 — THANNHAUSER S J *Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten* München 1929 — LUSK G *The Elements of Science of Nutrition* 4. Auflage Philadelphia 1936 —
Ergänzungswerk 2, S
and Disease 3. Auflage
Disease 3. Auflage I
Growth and Form Oxford 1945 — PETERS J P, und VAN SLYKE D D *Quantitative*
Clinical — ore 1946 — DUNCAN G G
Disease YNEARSON E H und GAY
TINEAL CHOEN R *Die Ernährung*
Berlin und Magersucht in Hand
buch de

Einzeldarstellungen

- 1 LAVOISIER A *Sur la respiration des animaux et sur les changements qui arrivent à l'air en passant par leur poulmon* Paris 1777 Siehe auch *Gesammelte Werke* 2 Band Paris 1862 — 2 LAVOISIER A und LAPLACE P S *De Acid Sci* 1780 379 — 3 LIEBIG J v *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie* Braunschweig 1842 — 4 BIDDER F W und SCHWIDT C *Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel* Leipzig 1852 — 5 VOIT C v *Zschr Biol* 2 (1866) 6 189 — 6 PFYTENAKOFFER M v und VOIT C v *Zschr Biol* 2 (1866) 459 — 7 VOIT C v *Munch med Wschr* 40 (1902) 233 — 8 RUBEY M v *Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung* Leipzig Wien 1902 — 9 LOEWY A *In Oppenheimers Handbuch der Biochemie* 4 Band 1 279 Jena 1911 — 10 ZUNTZ N und SCHLUBERG H *Studien zu einer Physiologie des Marsches* Berlin 1901 — 11 LEHMANN C MÜLLER F MÜLLER I SENATOR H und ZUNTZ N *Virchows Arch path Anat* 131 Suppl (1893) — 12 DeBois E F *Basil Metabolism in Health and Disease* 3. Auflage Philadelphia 1936 — 13 CATHCART E P und CUTHBERTSON D P *J Physiol* 72 (1931) 349 — 14 GREGG D E *J Nutrit* 4 (1931) 385 — 15 KRZYWAK F W *Biochem Zschr* 159 (1925) 507 — 16 RAPPORT D J *Biol Chem* 60 (1924) 497 — 17 KRASS M und MILLER C *J Nutrit* 8 (1934) 669 — 18 LUSK G *Science of Nutrition* 4. Auflage Philadelphia 1928 — 19 McCLELLAN W S SPENCER H J und FALK E A *J Biol Chem* 93 (1931) 419 — 20 MAGNUS LEVI A *Von Noordens Handbuch* 1 (1901) 192 — 21 PETERS J P und VAN SLYKE D D *Quantitative Chemical Chemistry Interpretations* 1 Band 2. Auflage Baltimore 1946 — 22 JOHNSTON M W und NEWBARGER L H *J Clin Invest* 9 (1930) 147 21 (1932) 357 — 23 GILLIGAN D H und EDSALL G *J Clin Invest* 14 (1935) 659 — 24 LAVIETTES P H *J Clin Invest* 14 (1935) 57 — 25 GAGGE A P HERRINGTON L P und WINSLOW C A *Amer J Hyg* 26 (1937) 84 — 26 WINSLOW C A HERRINGTON L P und GAGGE A P *Amer J Physiol* 120 (1937) 1 — 27 HELLER C H und SCHWARTZ A *Zschr Arch exper Path Phar Sc Torino* 14 (1878) 72 — 28 E *Biochem Zschr* 72 — 29 — 30 — 31 — 32 MICHELL H H und HAMILTON I D *J Biol Chem* 178 (1949) 345 — 33 MAGNUS R *Arch exper Path Pharmacol* 1 — 34 — 35 — 36 — 37 — 38 — 39 — 40 — 41 — 42 — 43 — 44 — 45 — 46 — 47 — 48 — 49 — 50 — 51 — 52 — 53 — 54 — 55 — 56 — 57 — 58 — 59 — 60 — 61 — 62 — 63 — 64 — 65 — 66 — 67 — 68 — 69 — 70 — 71 — 72 — 73 — 74 — 75 — 76 — 77 — 78 — 79 — 80 — 81 — 82 — 83 — 84 — 85 — 86 — 87 — 88 — 89 — 90 — 91 — 92 — 93 — 94 — 95 — 96 — 97 — 98 — 99 — 100 — 101 — 102 — 103 — 104 — 105 — 106 — 107 — 108 — 109 — 110 — 111 — 112 — 113 — 114 — 115 — 116 — 117 — 118 — 119 — 120 — 121 — 122 — 123 — 124 — 125 — 126 — 127 — 128 — 129 — 130 — 131 — 132 — 133 — 134 — 135 — 136 — 137 — 138 — 139 — 140 — 141 — 142 — 143 — 144 — 145 — 146 — 147 — 148 — 149 — 150 — 151 — 152 — 153 — 154 — 155 — 156 — 157 — 158 — 159 — 160 — 161 — 162 — 163 — 164 — 165 — 166 — 167 — 168 — 169 — 170 — 171 — 172 — 173 — 174 — 175 — 176 — 177 — 178 — 179 — 180 — 181 — 182 — 183 — 184 — 185 — 186 — 187 — 188 — 189 — 190 — 191 — 192 — 193 — 194 — 195 — 196 — 197 — 198 — 199 — 200 — 201 — 202 — 203 — 204 — 205 — 206 — 207 — 208 — 209 — 210 — 211 — 212 — 213 — 214 — 215 — 216 — 217 — 218 — 219 — 220 — 221 — 222 — 223 — 224 — 225 — 226 — 227 — 228 — 229 — 230 — 231 — 232 — 233 — 234 — 235 — 236 — 237 — 238 — 239 — 240 — 241 — 242 — 243 — 244 — 245 — 246 — 247 — 248 — 249 — 250 — 251 — 252 — 253 — 254 — 255 — 256 — 257 — 258 — 259 — 260 — 261 — 262 — 263 — 264 — 265 — 266 — 267 — 268 — 269 — 270 — 271 — 272 — 273 — 274 — 275 — 276 — 277 — 278 — 279 — 280 — 281 — 282 — 283 — 284 — 285 — 286 — 287 — 288 — 289 — 290 — 291 — 292 — 293 — 294 — 295 — 296 — 297 — 298 — 299 — 300 — 301 — 302 — 303 — 304 — 305 — 306 — 307 — 308 — 309 — 310 — 311 — 312 — 313 — 314 — 315 — 316 — 317 — 318 — 319 — 320 — 321 — 322 — 323 — 324 — 325 — 326 — 327 — 328 — 329 — 330 — 331 — 332 — 333 — 334 — 335 — 336 — 337 — 338 — 339 — 340 — 341 — 342 — 343 — 344 — 345 — 346 — 347 — 348 — 349 — 350 — 351 — 352 — 353 — 354 — 355 — 356 — 357 — 358 — 359 — 360 — 361 — 362 — 363 — 364 — 365 — 366 — 367 — 368 — 369 — 370 — 371 — 372 — 373 — 374 — 375 — 376 — 377 — 378 — 379 — 380 — 381 — 382 — 383 — 384 — 385 — 386 — 387 — 388 — 389 — 390 — 391 — 392 — 393 — 394 — 395 — 396 — 397 — 398 — 399 — 400 — 401 — 402 — 403 — 404 — 405 — 406 — 407 — 408 — 409 — 410 — 411 — 412 — 413 — 414 — 415 — 416 — 417 — 418 — 419 — 420 — 421 — 422 — 423 — 424 — 425 — 426 — 427 — 428 — 429 — 430 — 431 — 432 — 433 — 434 — 435 — 436 — 437 — 438 — 439 — 440 — 441 — 442 — 443 — 444 — 445 — 446 — 447 — 448 — 449 — 450 — 451 — 452 — 453 — 454 — 455 — 456 — 457 — 458 — 459 — 460 — 461 — 462 — 463 — 464 — 465 — 466 — 467 — 468 — 469 — 470 — 471 — 472 — 473 — 474 — 475 — 476 — 477 — 478 — 479 — 480 — 481 — 482 — 483 — 484 — 485 — 486 — 487 — 488 — 489 — 490 — 491 — 492 — 493 — 494 — 495 — 496 — 497 — 498 — 499 — 500 — 501 — 502 — 503 — 504 — 505 — 506 — 507 — 508 — 509 — 510 — 511 — 512 — 513 — 514 — 515 — 516 — 517 — 518 — 519 — 520 — 521 — 522 — 523 — 524 — 525 — 526 — 527 — 528 — 529 — 530 — 531 — 532 — 533 — 534 — 535 — 536 — 537 — 538 — 539 — 540 — 541 — 542 — 543 — 544 — 545 — 546 — 547 — 548 — 549 — 550 — 551 — 552 — 553 — 554 — 555 — 556 — 557 — 558 — 559 — 560 — 561 — 562 — 563 — 564 — 565 — 566 — 567 — 568 — 569 — 570 — 571 — 572 — 573 — 574 — 575 — 576 — 577 — 578 — 579 — 580 — 581 — 582 — 583 — 584 — 585 — 586 — 587 — 588 — 589 — 590 — 591 — 592 — 593 — 594 — 595 — 596 — 597 — 598 — 599 — 600 — 601 — 602 — 603 — 604 — 605 — 606 — 607 — 608 — 609 — 610 — 611 — 612 — 613 — 614 — 615 — 616 — 617 — 618 — 619 — 620 — 621 — 622 — 623 — 624 — 625 — 626 — 627 — 628 — 629 — 630 — 631 — 632 — 633 — 634 — 635 — 636 — 637 — 638 — 639 — 640 — 641 — 642 — 643 — 644 — 645 — 646 — 647 — 648 — 649 — 650 — 651 — 652 — 653 — 654 — 655 — 656 — 657 — 658 — 659 — 660 — 661 — 662 — 663 — 664 — 665 — 666 — 667 — 668 — 669 — 670 — 671 — 672 — 673 — 674 — 675 — 676 — 677 — 678 — 679 — 680 — 681 — 682 — 683 — 684 — 685 — 686 — 687 — 688 — 689 — 690 — 691 — 692 — 693 — 694 — 695 — 696 — 697 — 698 — 699 — 700 — 701 — 702 — 703 — 704 — 705 — 706 — 707 — 708 — 709 — 710 — 711 — 712 — 713 — 714 — 715 — 716 — 717 — 718 — 719 — 720 — 721 — 722 — 723 — 724 — 725 — 726 — 727 — 728 — 729 — 730 — 731 — 732 — 733 — 734 — 735 — 736 — 737 — 738 — 739 — 740 — 741 — 742 — 743 — 744 — 745 — 746 — 747 — 748 — 749 — 750 — 751 — 752 — 753 — 754 — 755 — 756 — 757 — 758 — 759 — 760 — 761 — 762 — 763 — 764 — 765 — 766 — 767 — 768 — 769 — 770 — 771 — 772 — 773 — 774 — 775 — 776 — 777 — 778 — 779 — 780 — 781 — 782 — 783 — 784 — 785 — 786 — 787 — 788 — 789 — 790 — 791 — 792 — 793 — 794 — 795 — 796 — 797 — 798 — 799 — 800 — 801 — 802 — 803 — 804 — 805 — 806 — 807 — 808 — 809 — 810 — 811 — 812 — 813 — 814 — 815 — 816 — 817 — 818 — 819 — 820 — 821 — 822 — 823 — 824 — 825 — 826 — 827 — 828 — 829 — 830 — 831 — 832 — 833 — 834 — 835 — 836 — 837 — 838 — 839 — 840 — 841 — 842 — 843 — 844 — 845 — 846 — 847 — 848 — 849 — 850 — 851 — 852 — 853 — 854 — 855 — 856 — 857 — 858 — 859 — 860 — 861 — 862 — 863 — 864 — 865 — 866 — 867 — 868 — 869 — 870 — 871 — 872 — 873 — 874 — 875 — 876 — 877 — 878 — 879 — 880 — 881 — 882 — 883 — 884 — 885 — 886 — 887 — 888 — 889 — 890 — 891 — 892 — 893 — 894 — 895 — 896 — 897 — 898 — 899 — 900 — 901 — 902 — 903 — 904 — 905 — 906 — 907 — 908 — 909 — 910 — 911 — 912 — 913 — 914 — 915 — 916 — 917 — 918 — 919 — 920 — 921 — 922 — 923 — 924 — 925 — 926 — 927 — 928 — 929 — 930 — 931 — 932 — 933 — 934 — 935 — 936 — 937 — 938 — 939 — 940 — 941 — 942 — 943 — 944 — 945 — 946 — 947 — 948 — 949 — 950 — 951 — 952 — 953 — 954 — 955 — 956 — 957 — 958 — 959 — 960 — 961 — 962 — 963 — 964 — 965 — 966 — 967 — 968 — 969 — 970 — 971 — 972 — 973 — 974 — 975 — 976 — 977 — 978 — 979 — 980 — 981 — 982 — 983 — 984 — 985 — 986 — 987 — 988 — 989 — 990 — 991 — 992 — 993 — 994 — 995 — 996 — 997 — 998 — 999 — 1000

- Institution of Washington Publication 42 (1905) — 49 Lusk G Arch Int Med Chicago 15 (1915) 73 — 50 Tissot J J physiol path gen Paris 6 (1904) 688 — 51 Boothby W M und Sandiford I Laboratory Manual of the Technique of Basal Metabolic Rate Determination Philadelphia 1920 — 52 Douglas C G J Physiol 42 (1911) 17 — 53 Benedict F G Dtsch Arch klin Med 107 (1912) 156 — 54 Benedict F G Boston Med Surg J 178 (1918) 667 — 55 Roth P Boston Med Surg J 186 (1922) 457 491 — 56 Krogh A Wien klin Wschr 35 (1922) 290 — 57 Knipping H W Zschr exper Med 33 (1926) 1 57 (1927) 314 — 58 Harris J A und Benedict F G Carnegie Institution of Washington Publication 279 (1919) S a erste Auflage dieses Lehrbuches und Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden 4 Band Berlin 1924 — 59 Boothby W M und Sandiford I J Biol Chem 54 (1922) 767 — 60 Krogh A Boston Med Surg J 189 (1923) 313 — 61 Krebs H A Biochem biophysica acta 1 4 (1950) 249 — 62 Benedict F G und Benedict C G Proc Nat Acad Sci 10 (1924) 490 — 63 Hosslyn H A Arch Physiol (1888) 323 — 64 Frank O und Voit F Zschr Biol 42 (1901) 309 — 65 Brody S Bioenergetics and Growth New York 1945 — 66 Kleiber M Proc Soc Exper Biol Med N Y 45 (1941) 419 Physiol Rev Baltimore 27 (1947) 511 — 66a Schelling H A Ann N Y Acad Sc 56 (1954) 1143 — 67 Kunkel H O und Campbell J E jr J Biol Chem 194 (1952) 229 — 68 Rosenthal O und Drabkin D L J Biol Chem 150 (1943) 131 — 69 Malrer W Personliche Mitteilung — 70 Pfaundler M A Zschr Kinderh 14 (1916) 1 S a Körpermaßstudien an Kindern Berlin 1916 — 71 Benedict F G Amer J Physiol 41 (1916) 2 5 — 72 Meek R Zschr Biol 15 (1879) 425 — 73 DuBois D und DuBois E F Arch Int Med 17 (1916) 863 — 74 Aub J C und DuBois E F Arch Int Med 19 (1917) 823 — 75 Boothby W M Berkson J und Dunn J E Amer J Physiol 116 (1936) 468 — 76 Lewis R C Dial A M und Luff A J Pediatr N Louis 23 (1943) 1 — 77 Fleisch A Helvet med acta 18 (1951) 23 — 78 Zuntz N und Lorenz A Biochem Zschr 90 (1918) 24 — 79 Gessler H Pflügers Arch Physiol 207 (1925) 370 — 80 Lauter S Dtsch Arch klin Med 100 (1926) 315 — 81 Cuthbertson D P Biochem J London 23 (1929) 1328 — 82 Griffith I R jr Physiol Rev Baltimore 31 (1951) 151 — 83 Means J H Aub J C und DuBois E F Arch Int Med 19 (1917) 832 — 84 Higgins H L und Means J H J Pharmacol Exper Therap Baltimore 7 (1915) 1 — 85 Dill D B Edwards H T und Forster W H Amer J Physiol 109 (1934) 118 — 86 Richardson H B Physiol Rev Baltimore 9 (1929) 61 — 87 Higgins H L J Pharmacol Exper Therap Baltimore 9 (1917) 441 — 88 Lorenz A und Zondek H Dtsch med Wschr 47 (1921) 1387 — 89 Neisser E Berliner klin Wschr 1 (1920) 461 — 90 Plummer H S J Amer Med Ass 80 (1923) 1905 — 91 Astwood E B J Amer Med Ass 122 (1943) 78 — 92 Macnis Levy A Berliner klin Wschr 32 (1895) 650 — 93 Krogh M und Lindberg A L Act path microbiol scand 9 (1932) 21 — 94 Edsall G N England J Med 211 (1934) 385 — 95 Machler W und Hatch T F Physiol Rev Baltimore 27 (1947) 200 — 96 Hyndman O R und Wolkin J Amer Heart J 22 (1941) 289 — 97 Trauer R Erg Physiol 41 (1939) 607 Trauer H und Zollner G Pflügers Arch Physiol 204 (1933) 58 — 98 im Gegensatz dazu Winslow C E A Herrington L P und Gagge A P Amer J Physiol 120 (1937) 288 — 98a Adolph E F und Molnar G W Amer J Physiol 146 (1954) 507 — 98b Gagge A P und Herrington L P Annual Rev Physiol 9 (1947) 409 — 99 für Zusammenfassungen siehe Lauter S Dtsch Arch klin Med 50 (1926) 315 Wilhelm C M Physiol Rev 15 (1935) 202 — 100 Rubner M A Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 5 Band S 138 Berlin 1928 — 101 Grafe E und Koch H Dtsch Arch klin Med 106 (1919) 564 — 102 Benedict F G Miles W Roth P und Smith H M Carnegie Institution of Washington Publication 280 (1919) 25 — 103 May F C Wilhelm C M und Hollmann J L Amer J Physiol 81 (1927) 496 — 104 Boothby W M und Sandiford I J Amer Med Ass 81 (1923) 795 — 105 Martin C Lancet London 2 (1930) 561 617 673 — 106 Ranson S W Proc Ass Res Nerv Ment Dis Baltimore 20 (1950) 342 — 107 Goerster O Jb Psychiat Neurol 52 (1935) 570 — 108 Barr D P und DuBois E F Arch Int Med 21 (1918) 627 — 109 DuBois E F J Amer Med Ass 77 (1921) 352 — 110a Ranson S W Proc Ass Res Nerv Ment Dis Baltimore 20 (1950) 342 — 110b S

Physiol

521 —

136 —

- 110c LYMAN C P und CHATFIELD P O *Physiol Rev* 3^a (1955) 403 —
 111 BORDIER H *Arch physiol Paris* 10 (1898) 17 — 112 MONTGOMERY H
Physiol Rev Baltimore 34 (1954) 127 — 113 TALBOTT J H DILL D B EDWARDS
 H A STUMM E H und CONSOLAZIO W A *J Industr Hyg* 19 (1937) 258 —
 113a ROBINSON S und ROBINSON A H *Physiol Rev* 31 (1954) 202 — 114 TALBOTT
 J H III *Effects of Heat Modern Medical Therapy in General Practice Baltimore* 1940 —
 115 FERRIS L B jr BLANKENHORN M A ROBINSON H W und COLLEY G F
J Clin Invest 17 (1938) 249 — 115a HEGSTEDT H M TRULSON M F und STARE F J
Physiol Rev 34 (1954) 221 *Allgemeine Ausführungen am Beispiel des Weizens* —
 115b LOWRY O H *Physiol Rev* 32 (1952) 431 — 115c SILBERBERG M und SILBERBERG R
Physiol Rev 35 (1955) 347 — 116 DAILY W M und HARRISON T R *Amer J Med*
Sc 215 (1948) 42 — 117 Food and Agriculture Organization of the UN No 5 (1950) —
 118 ROBINSON F *Lancet London* 1 (1952) 52 — 119 STOKSTAD E L H *Physiol Rev*
Baltimore 34 (1954) 25 — 120 DEITRICK J E WHEBON O D und SPOHR E *Amer*
J Med 4 (1948) 3 — 121 OEDER G *Med klin* 6 (1910) 657 — 122 LAITER S und
 TERNEBERGALGGE A *Dtsch Arch klin Med* 181 (1937) 181 193 183 (1938) 91 —
 123 Zusammenfassung siehe KEYS A und BROZEK J *Physiol Rev Baltimore* 33
 (1953) 245 — 124 NEWMAN R W und WHITE R M *Zitiert von* 123 — 125 ALLIN G
Acta med Scand Suppl 31 (1929) 1 — 126 EDWARDS D A W *Clin Sc London* 10
 (1951) 31 — 127 LESSER G T BLUMBERG A G und STEFFL J M *Amer J Physiol*
 160 (1952) 545 — 128 MILLER F V *Schweiz med Wschr* 63 (1935) 1065 —
 129 BROZEK J *Fed Proc* 11 (1952) 78 — 130 GRAPE E *Dtsch Arch klin Med* 183
 (1949) 41 — 131 BOOTHBY W M und SANDIFORD I *J Biol Chem* 74 (1922) 783 —
 132 NELENSCHWANDER LEHMEN A *Zschr exper Med* 99 (1936) 395 — 133 BROZEK
 J R *Amer J Physiol* 143 (1954) 4 — 134 ADOLPH E F *Amer J Physiol* 161 (1941)
 110 — 135 HEINBECKER P und WHITE H L *Proc Soc Exper Biol Med N Y* 49
 (1947) 324 — 136 BROOKS C M L LAMBERT E F und HARD P *Fed Proc* 1 (1949)
 11 — 137 HYTHEINGTON A W und RANSON S W *Anat Rec Philadelphia* 79 (1940)
 149 *Amer J Physiol* 136 (1942) 609 *Endocrinology* 31 (1942) 30 — 138 AYAND B K
 und BROZEK J R *Am J Biol* 21 (1951) 141 — 140 TEPPERMAN J BROZEK J R
 und LOVE C N H *Amer J Physiol* 133 (1947) 468 — 141 BECKER P F *Handbuch*
der Inneren Medizin 5 Band 3 Teil Berlin Göttingen Heidelberg 1953 — 142 VER
 AER O *Erg Inn Med* 31 (1927) 35 — 143 DANFORTH C H *J Hered* 18 (1941)
 48 — 144 ALBRIGHT F PARSONS W und BLOOMBERG E *J Clin Endocr Springfield*
 1 (1941) 375 — 145 M CHICAGO H B BOOTH G und EVANS F A *Amer J Med*
Sc 151 (1951) 143 — 146 NEWBLEIGH L H und COOK J W *J Amer Med Ass* 112
 (1937) 7 — 147 STEINBAUM K *Witzl Forsch Worshofen* 11 (1941) 44 —
 148 MAYER J *Physiol Rev Baltimore* 31 (1951) 42 — 149 SCHOENHEIMER R und RIT
 TERBERG D *J Biol Chem* 111 (1936) 381 — 150 EGER W *Medizinische Stuttgart*
 1934 01 3 — 151 STRANG J M *Amer J Med Sc* 152 (1934) 69 — 152 JAGALL
 A M DICKIE M M und SYLL G D *J Hered* 41 (1950) 317 — 153 DERCUM I A
Amer J Med Sc 104 (1892) 521 — 154a CANNON J I *Ann Int Med* 33 (1950) 1431 —
 154b JALTA W *Die Erkrankungen der Blutdrüsen* Berlin 1928 — 155a WEBER F P
Brit J Dermat 47 (1945) 230 HALLAHAN J D und KLEIN T *Ann Int Med* 34 (1951)
 111 — 155b WALKER H C *J Arch Int Med* 97 (1943) 954 — 156 FISK F L
Health Building and Life Extension New York 1923 — 157 NEWBLEIGH L H *Physiol*
Rev 24 (1944) 18 — 158 MORGAN H J WRIGHT I B und VAN RAVENSWAAY A J
Amer Med Ass 130 (1946) 995 — 159 LEYTON G B *Lancet London* 2 (1946) 73 —
 160 BANSI H W *klin Wschr* 26 (1948) 376 358 — 160a KEYS A *The Biology of*
Human Starvation Minneapolis 1950 — 160b British Medical Research Council *Special*
Report No 2 (1953) — 160c MEIKLEJOHN A P und PASSMORE R *Annual Rev*
Med 12 (1951) 129 — 160d McCLAYCE H A *Lancet* 1953 79 — 161 BERGER M
In Handb d Inn Medizin 6 Band 2 Berlin 1941 — 162 GILLOW M *Zschr Inn Med*
 2 (1947) 91 — 162a SCHNITKER M A *Medicine* 31 (1952) 6 —
 162b FROSTAL G *Exper Med* 12 (1954) 305 — 163
Acta endocr 17 (1954) 206 — 165
 18 SHEPARD H L und SUMME
A Zschr Neurol 5 (1911) 29
 GURLEY S W und MATTHEWS

Zwischenstoffwechsel

Von

Benno Hess

Biologische Oxydation

In der ersten Auflage des „Lehrbuches des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten“ schreibt THANNHAUSEN 1927 (11) „Die Pflanzen vermögen aus dem chemisch stabilen System von Kohlensäure und Wasser unter der Einwirkung von Licht Stoffe von erheblicher potentieller Energie zu erzeugen. Der tierische Organismus bezieht seine Energie aus der potentiellen Energie solcher hochmolekularer Stoffe, indem er sie wieder in Kohlensäure und Wasser zurückverwandelt. Das System der hochmolekularen Stoffe ist trotz ihrer großen potentiellen Energie chemisch sehr stabil. Diese Eigenschaft ist nötig, da sonst Energien frei würden, ohne daß sie für den Organismus erforderlich wären. Der molekulare Sauerstoff, der Sauerstoff der Atmosphäre ist nicht imstande, bei gewöhnlicher Temperatur mit Zucker, Aminosäuren und Fettsäuren in Reaktion zu treten. Nur bei sehr hohen Temperaturen würde sich der innere Widerstand, der sich der Reaktion mit Sauerstoff entgegensetzt, überwinden lassen. Der Zellstoffwechsel im Organismus vollzieht sich bei niederen Temperaturen. Hier muß der innere Widerstand, der sich der Reaktion dieser Substanzen mit Sauerstoff entgegenstellt durch besondere Funktionen des Zellstoffwechsels überwunden werden. Diese Funktionen des Zellstoffwechsels werden durch Katalysatoren und Fermente ausgelöst. Sicherlich ist der oxydative Abbau eine Stufenreaktion, die durch die Wirkung auswählender Fermente gebahnt wird.

wi
de

energie wäre in dem von den Franzosen geprägten Begriffe „Ralentissement de la nutrition“ gegeben, worunter sich die französischen Autoren (12) eine verringerte Fähigkeit, die Nahrung oxydativ abzubauen, vorstellen. Aus den tatsächlichen Befunden und den experimentellen Überlegungen der verschiedenen Forscher, die in diesem Kapitel zusammengetragen sind, ist diese Hypothese des Vorhandenseins einer konstitutionellen Oxydationsminderung als Krankheitsursache unwahrscheinlich.“

Man weiß heute, daß, wie WIELAND (13) es vorausgesehen hat, das Nicotinamido- γ -Pyridinferment die Metaboliten oxydierend Elektronen entzieht und die Elektronen in der sogenannten Atmungskette vom Nicotinamidaureamid zu dem Flavazin der gelben Fermente, von diesem weiter zu den Cytochromen und schließlich zum Eisen des sauerstoffübertragenden Warburgschen Atmungsfermentes transportiert werden. Dort reagieren sie mit dem molekularen Sauerstoff, der nur das Ferroeisen des Warburgschen Fermentes oxydiert. Beim Abtransport der Elektronen über die Reaktionskette zum Sauerstoff wird die potentielle Energie der Brennstoffe stufenweise freigesetzt und durch Phosphorylierungen in eine andere chemische Energieform übergeführt (Atmungskettenphosphorylierung). Diese wichtige energieliefernde Oxydationskette ist die *Zellatmung*. Sie benötigt den molekularen Sauerstoff zum Auffangen der Elektronen.

Eine andere energieliefernde Reaktionskette ist die *Glykolyse*, welche die Zellen kurzfristig mit Energie beliefern kann, aber keinen Sauerstoff verbraucht. *Zellatmung*

und Glykolyse sind die treibenden Kräfte des ständig fließenden Stoffwechsels. Sie ermöglichen die energieerfordernden Reaktionen, bei denen biochemische oder physiologische Arbeit geleistet wird. Es gibt auch Reaktionen, bei denen zwar Energie frei wird, jedoch nicht ausgenutzt werden kann. Sie spielen quantitativ keine große Rolle. Es sind die Hydrolysen der Fette, Eiweißstoffe und Polysaccharide, d. h. die vorbereitenden Reaktionen, bei denen die eigentlichen Brennstoffe des Stoffwechsels entstehen.

Im Jahre 1927 war noch nicht zu erkennen, daß es Krankheiten gibt, deren Wesen „eine krankhafte Abartung der Oxydationsenergie“ ist. Heute weiß man, daß die Mangelerscheinungen der meisten B Vitamine und die Schilddrüsenerkrankungen und unterfunktionale Folgen der Schädigung der biologischen Zelloxydation sind. Auch für die Entstehung der Krebszelle nehmen manche Autoren Zusammenhänge mit einer Störung der Zellatmung an.

Mechanismus der biologischen Oxydation

Die Anzahl der vom Organismus chemisch verwertbaren Strukturen ist überaus groß. MEYERHOF (14) hat daher angenommen, daß die Nahrungsenergie in eine Universalform der chemischen Energie umgewandelt wird, die von allen Zellen für alle Zellfunktionen verwertet werden kann. Dieser Umwandlungsmechanismus besteht aus den sogenannten vorbereitenden (hydrolytischen) und energieliefernden, oxydierenden Reaktionen. Die Universalform der chemischen Energie in der Zelle ist, wie LIPMAN (15) und KALCKAR (16) gezeigt haben, das sogenannte *energiereiche Phosphat*.

Die Mechanismen der biochemischen Energieumwandlung und -verwertung beruhen auf zwei Prinzipien, dem Prinzip der energetischen Kopplung biochemischer Reaktionen und dem Prinzip der Standardquantitäten. Das Prinzip der *energetischen Kopplung* ist von MEYERHOF (14) am Beispiel der Gärung zum ersten Male aufgezeigt worden. Es besagt, daß die bei spontan ablaufenden, sogenannten energieliefernden Reaktionen auftretenden Energien dazu benutzt werden, energieerfordernde, nicht spontan ablaufende Reaktionen zu ermöglichen. Die Lehre der Thermodynamik sagt, daß bei einem Prozeß die sich ändernde innere Energie (ΔU) aus der sogenannten freien Energie (ΔF) und der Reaktionsentropie ($T \Delta S$) (T ist absolute Temperatur, ΔS die Entropieänderung) zusammengesetzt ist:

$$\Delta U = \Delta F + T \Delta S$$

ΔU	$=$	ΔF	$+$	$T \Delta S$
Änderung der inneren Energie eines Systems		Änderung der freien Energie		Änderung der Entropie (thermische Energie)

Wenn der erste Hauptsatz der Wärmelehre die Umwandelbarkeit einer Energieform in eine andere bejaht, so schränkt der zweite Hauptsatz diese Möglichkeit ein, denn nur ein Teil der inneren Energie (ΔU) des Systems kann bei einer chemischen Reaktion als chemische, mechanische oder elektrische Energie zur Leistung von Arbeit nach außen abgegeben werden. Dieser Teil der Energie wird als maximale Arbeit bzw. freie Energie (ΔF) bezeichnet. Sie allein ist arbeitsfähig und kann zur Leistung zellulärer Arbeit von energieaufnehmenden Systemen herangezogen werden. Der Rest an Energie ($T \Delta S$) ist Wärme und wird als solche an die Umwelt abgegeben. Er ist von der Temperatur (T) abhängig. (Zur Diskussion der Entropie siehe Lehrbücher der Thermodynamik, NETTER (17), CLARK (18).) Der Energieinhalt des Entropiegliedes

läßt sich praktisch nicht mehr in Arbeit überführen und ist in dieser Hinsicht ein Verlust. Er tritt als thermische Energie in Erscheinung und spielt nur bilanzmäßig im Rahmen der Thermoregulation (chemische Wärmebildung) (S. 43) eine Rolle. Verläuft eine Reaktion spontan, so entsteht freie Energie und man spricht von einer exergonen Reaktion. Da die innere Energie des Systems dabei abnimmt, bekommt ΔF ein negatives Vorzeichen; die Reaktion liefert Energie. Die Umwandlung der potentiell energiereichen Nahrungsstoffe in Stoffwechselschlacken ist eine solche exergone Reaktion. Sie liefert die Energie für das Leben.

Von endergonen Reaktionen spricht man, wenn freie Energie gebunden wird. ΔF wird positiv. Diese Reaktionen verlaufen nicht spontan. Werden sie jedoch mit einer exergonen, energie liefernden Reaktion gekoppelt, dann können auch sie unter Aufnahme der freien Energie des energie liefernden Systems ablaufen. Alle nicht spontan ablaufenden biochemischen Reaktionen sind mit energie liefernden Reaktionen enzymatisch gekoppelt. In der Zelle beruhen die Biosynthesen (von Eiweiß, Nucleinsäuren, Polysacchariden und Lipiden) sowie mechanische und elektrische Leistungen auf solchen endergonen, energieverbrauchenden Reaktionen.

berechnet hat. Vor dieser Reaktion ist schwach endergon und läuft durch Aufnahme von thermischer Energie aus der unmittelbaren Umgebung (Wärmeleitung) ab. Bei allgemeinen Betrachtungen spielt dieser Teil der Energiegleichung aber nur eine sehr geringe Rolle.

LIPMANN (15) hat gezeigt, daß der Organismus eine Standardform chemischer Energie, die sogenannte energiereiche Phosphatbindung, erzeugt und für energie aufnehmende Prozesse benützt. Der Prototyp der Verbindungen mit energiereichen Phosphatbindungen (energiereichem Phosphat, Symbol $\sim p$) ist das Adenosintri-

diphosphat (ADP). Adenosintriphosphat entsteht, wobei eine neue energiereiche Phosphatbindung synthetisiert wird. Bei der Hydrolyse des ATP entsteht pro Bindung eine freie Energie von

$$\Delta F_0 = -8000 \text{ bis } -16000 \text{ cal/mol}$$

wobei die Größe von ΔF_0 von pH und Temperatur abhängt.

Eine Fülle von energie aufnehmenden Reaktionen kann von Adenosintriphosphat energetisch gespeist werden, so daß ATP als ein Energieüberträger, der zwischen den energie liefernden und den energie aufnehmenden Reaktionen vermittelt betrachtet werden kann. Bei dieser Energieübertragung entstehen aus dem ATP wieder Adenosin-

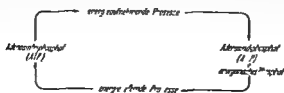


Abb. 26. Das ATP-System (nach BUCHER 1960)

diphosphat und anorganisches Phosphat die nun wieder für die ATP Synthese zur Verfügung stehen. Im ATP System der Energieüberführung kehren also die Komponenten nach dem Transportakt wieder in den Ausgangszustand zurück, die Materie vollführt beim Transport der Energie einen Kreislauf (Bücher (20)) (Abb. 26). In Tabelle 22 sind eine Reihe von Funktionen aufgeführt, die vom ATP System Energie aufnehmen können.

Tabelle 22 Leistungen verschiedener Energieformen im Körper

Energieform	Funktion	Beispiele
I Thermische Energie durch Hydrolyse von ATP Zuwachs an Entropie bei energieliefernden Vorgängen	Wärmebildung	Thermoregulation (zusammen mit Kreislauf) Löslichkeit von Lipoproteiden und Fetten Aktivierung von Enzymen Spannungszustand der Muskulatur Infektiosität (?)
II Chemische Energie aus dem ATP System	Synthesen Phosphorylierungen Glykoseidbindungen C-C-Bindungen Peptidbindungen Acetylierungen Methylierungen u. a.	Aufbau von hochpolymeren Stoffen Eiweiß Fett Kohlenhydrate Lipide Nucleinsäuren Aufbau von Hormonen Cofermenten Acetylcholin Entgiftung
III Andere Energieformen	Secretionsprozesse Elektrische Prozesse Molekulare Strukturveränderungen	Salzsäurebildung Verdauungsfunktion Haut und Nierenfunktion Nerven und Muskelfunktion Muskelkontraktion Zellteilung Phagocytose Gerinnung (?)

Tabelle 23 Phosphatverbindungen mit energiearmen und energiereichen Phosphatbindungen nach (5) und (21)

Verbindung	Bindungsart	ΔF_0 (cal pro mol)	Temperatur	pH
Energiearm				
Glycerinphosphat	Ester	— 2200	38°	8.5
Glycerinsäure 3-phosphat	Ester	— 3000	30°	8.5
Glucose 6-phosphat	Ester	— 3000	38°	8.5
Fructose 1,6-phosphat	Ester	— 3000	30°	8.5
Energereich				
Adenosintriphosphat	Pyrophosphat	— 10460	20°	8
Adenosindiphosphat	Pyrophosphat	— 10460		
Pyrophosphat	Pyrophosphat	— 10460		
Kreatinphosphat	Guanidinphosphat	— 11800	20°	8.0
1,3-Diphosphoryl-D-glycerinsäure	Acylphosphat	— 15000	37°	8.5
Phosphorenbrenztraubensäure	Enolphosphat	— 15950	25°	6.9
(Acetyl) Coenzym A	Acylmercaptan	— 12000	22°	2)

Es gibt eine Reihe weiterer biologisch wichtiger Phosphorsäureester, die zu den energiereichen Phosphatverbindungen gehören. Ihnen gegenüber stehen die energiearmen Phosphatverbindungen, deren ΔF_0 Werte etwa -2000 bis -4000 cal/mol pro Bindung betragen (Tab. 23).

STERN, OCHOA und LYNN (21) haben 1952 gezeigt, daß — außer dem energiereichen Phosphat noch eine andere Gruppe von energiereichen Verbindungen der gleichen energetischen Größenordnung gibt — die Gruppe der Acylmercaptane, unter denen das Acetyl CoA (CoA ist Coenzym A) eine zentrale Rolle in der Essigsäureverwertung spielt. Die freie Energie der energiereichen Phosphatverbindungen kann ohne Verlust auf diese Stoffgruppe übertragen werden (S. 163).

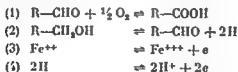
Die Gesamtausbeute der energieliefernden Oxydationsprozesse läßt sich bestimmen, wenn man die energieliefernden Substanzen im Calorimeter verbrennt und die frei werdende Energie mißt. Verbrennt man Glucose im Calorimeter,



so werden insgesamt 673 kcal/mol an Energie (ΔH) frei.

Die klassischen Messungen von RUBNER (22), ATWATER (23) und BENEDICT (24) ergaben, daß die Oxydation von Glucose im tierischen Organismus den gleichen Energiebetrag wie im Calorimeter freisetzt. Derartige Messungen der Oxydationsbilanz sagen etwas über den Gesamtenergiegehalt eines Nahrungsstoffes aus, jedoch nichts über den Betrag an arbeitsfähiger freier Energie (ΔF), der im Körper tatsächlich zur Verwertung kommt. Über diesen Energiebetrag kann man Aussagen machen, wenn man die eigentlichen oxydierenden Systeme in bezug auf ihre Fähigkeit, Arbeit zu leisten, untersucht. Praktisch läßt sich dieser Betrag in isolierten Ansätzen unter anderem durch die Messung des Redoxpotentials bestimmen, wobei die durch die oxydierenden Systeme freigemachte Energie in elektrische Energie übergeführt und damit zur Leistung von elektrischer Arbeit herangezogen wird.

CLARK (18) und MICHAELIS (25) haben gezeigt, daß die Oxydation einer Substanz allgemein als Elektronenentzug, ihre Reduktion als Elektronenzufuhr definiert werden kann. Wenn es auch mehrere Oxydationsformen gibt, wie die Oxydation eines Aldehyds (Zufuhr von Sauerstoff (1)), eines Alkohols (Entzug von Wasserstoff (2)) oder von zweiwertigem Eisen (Entzug eines Elektrons (3)),



so liegt doch allen diesen Formen der Oxydation ein Elektronenentzug (4), allen Reduktionen eine Elektronenzufuhr zugrunde. Ein Elektronenentzug geht nur von statten, wenn eine elektronenaufnehmende Substanz vorhanden ist, die man Elektronen- oder Wasserstoffacceptor nennt. Eine Oxydation kann also niemals stattfinden ohne gleichzeitige Reduktion des Acceptors und umgekehrt. Immer reagieren zwei Systeme miteinander. Man spricht daher von Redoxprozessen, wenn zwischen zwei Redoxsystemen eine Elektronenübertragung stattfindet.

Das Redoxpotential ist ein Maß für die elektronenzuführende bzw. entziehende Kraft. In einem geeigneten Meßkreis (Potentiometer) kann die elektrische Arbeitsleistung eines Redoxpotentials gegenüber dem Potential eines anderen Vergleichssystems gemessen werden. Bei Schließung des Meßkreises fließen Elektronen mit einem bestimmten Druck von einem Redoxsystem über den Draht zu dem anderen. Die auftretende elektrische Spannung ist ein Maß für die Arbeitsleistung bzw. die Größe des Potentials (BREDIG (26)). Ein Redoxsystem überträgt seine Elektronen nur auf ein System, dessen Energiepotential (Redoxpotential) kleiner ist als das eigene.

Die Redoxpotentiale aller Redoxsysteme werden in bezug auf ihre Arbeitsleistung gegenüber einer definierten Wasserstoffelektrode angegeben. Die freie Energie der Oxydation kann aus der elektrischen Arbeitsleistung direkt bestimmt werden, denn ein Faraday (F) ausgedrückt in Calorien ist 23062 cal/Voltäquivalent.

Tabelle 24 Redoxpotentiale einiger wichtiger Systeme bei pH 7.0 (nach [541])

Substratsysteme	Wirkungsgruppensysteme	E ₀ Volt	Temperatur °C
α-Ketoglutar-säure/Bernstein-säure	—	— 0.600	—
Acetaldehyd/Essigsäure	—	— 0.468	—
—	Lipothiaminpyrophosphat	— 0.42	—
Glucose 6-phosphat/6-Phosphogluconsäure	—	— 0.43	—
Isocitronensäure/Oxalbernsteinsäure	—	— 0.332	30
3-Phosphoglycerinaldehyd/3-Phosphoglycerinsäure	—	— 0.296	35
β-Oxybuttersäure/Acetessigsäure	—	— 0.293	38
—	red. Pyridinferment/ ox. Pyridiniferment	— 0.300	—
Bernsteinsäure/Fumarsäure	—	— 0.026	—
—	red. Flavinferment/ ox. Flavinferment	— 0.070	—
—	red. Vitamin K ₁ / ox. Vitamin K ₁	— 0.050	—
—	red. Cytochrom b/ ox. Cytochrom b	— 0.40	30
—	red. Cytochrom c/ ox. Cytochrom c	+ 0.250	—
—	Tocopherylchinon red./ox.	+ 0.270	—
—	red. Cytochrom a/ ox. Cytochrom a	+ 0.290	—
—	red. Cytochrom a ₂ / ox. Cytochrom a ₂	+ 0.500	—
—	Wasser/Sauerstoff	+ 0.70	—

tinosaureamid wird zum generellen Elektronen- bzw. Wasserstoffacceptor keine der Wirkungsgruppen der anderen Atmungsfermente kann mit so vielen verschiedenen Stoffen reagieren wie das Nicotinsaureamid, keine ist so stark dissoziiert, für keine gibt es so viele Apofermente. Darin liegt die Bedeutung des Nicotinsaureamids im Stoffwechsel. Bei entsprechendem chemischem Gleichgewicht kann der Wasserstoff unter Vermittlung des Nicotinsaureamids auch auf andere Substrate übertragen werden. Dadurch wird Nicotinsaureamid auch zum Wasserstoffüberträger bei Gärungen, Glykolyse und Fettsäuresynthesen bzw. Abbau. Andererseits gibt das Nicotinsaureamid seine den Substraten entzogenen Elektronen in einem ständigen Strom an das nächste Glied der Atmungskette, die Flavinfermente (Flavoproteine) oder nach MARTIUS (41), das Phyllochinon weiter, die ihrerseits die Elektronen über die Cytochromkette zum Sauerstoff leiten (Abb. 27).

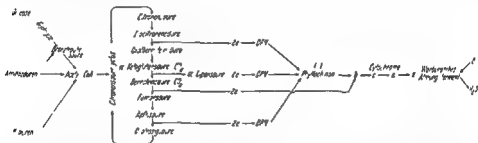


Abb. 27 Schematische Darstellung der Atmungskette und ihrer Beziehungen zum Citronensäurecyclus (Die Stellung des Phyllochinons ist hypothetisch, von manchen Autoren wird das Flavinferment an die Stelle des Phyllochinons gesetzt (Diskussion siehe (56))

Die Wirkungsgruppe der Flavinfermente (gelbe Fermente), ist das *Alloxazin* (S 137 und THEORELL (30)). Es kann wie das Nicotinsaureamid Wasserstoff bzw. Elektronen reversibel binden. Die Wirkungsgruppe liegt wieder als ein Nucleotid, Flavinadenindinucleotid oder Flavinmononucleotid vor, das mit verschiedenen spezifischen Apofermenten fest verbunden ist. Die Dissoziationskonstante liegt in der Größenordnung von 10^{-8} bis 10^{-9} mol/l (HOGNESS (29)). Im Gegensatz zum Nicotinsaureamidcoferment kommt also das freie Nucleotid der gelben Fermente in der Zelle praktisch nicht vor. Vielleicht ist der größte Teil der gelben Fermente überhaupt strukturgebunden (S 139). Vermöge ihrer spezifischen Eiweißanteile können die Flavinfermente außer mit Pyridinfermenten auch mit einer Reihe von intermediären direkt reagieren. Es handelt sich dabei um Substrate, deren Redoxpotentiale unterhalb des Potentials des Pyridinfermentes liegen (Tab. 24). Die Wirkungsgruppe der gelben Fermente ist autoxydabel, d. h. sie kann unter höheren Sauerstoffdrücken direkt vom Sauerstoff oxydiert werden (THEORELL (30)). Es ist nicht bekannt, ob dieser Reaktion im normalen tierischen Organismus eine besondere Bedeutung zukommt. Quantitativ kann sie keine Rolle spielen. Die Funktion der gelben Fermente ist es, den Wasserstoff von den Pyridinfermenten sowie den eigenen Substraten auf die Haminfermente der Atmungskette zu überführen.

Die Wirkungsgruppe der Haminfermente ist das *Eisen*. Es ist komplex in die Hämne (Porphyrine) eingebaut. Die Eisenatome können nicht wie die Coenzyme abdissoziieren. Der Träger ist außer der Funktion des Eisens beruht auf seiner Fähigkeit, durch Valenzwechsel Elektronen

Porphyrite

- akute 785 786 787
- chronische 786
- konzentrale 783 787
- kutane des Erwachsenen 795
- gemischte 786
- Porphyria 748 749 752 766
- 791 787
- Biosynthese 760 ff
- endogene 69
- Gehalt der Erythrocyten 81
- Metall Komplex 737
- Synthese 789
- Porphyryrinurie 783 785 789
- symptomatische 788
- Posthepatisches Bilirubin 777
- Posthepatische Cirrhose 718
- Postoperative Icterus 896
- IP Faktor 123
- Iridoma diabetisches 324
- Prähepatisches Bilirubin 77
- Prednisolon 260
- Prednison 260
- Probencid 378
- Prothrombinolysis 816
- Progesteron 339 334
- Prothetin 263 271
- Prolin 420 432
- Promesoboluscin 747 778
- Propendiyolpent 747 757 775
- 800
- aus Bilirubin 747
- Properdin 478
- Propionsäure 782
- Propylthiouracil 206
- Prothalamin 758
- Protoporphyrin 26 728 737
- 733 742 732 757 761 765
- 766 767 776 787 788 789
- freies 769
- Spectrum 749
- Synthese 731
- Prostatocarcinom 830
- Prostate und Fibrinolyse 825
- Prostatitis 403 404
- Prothamin Zink Insulin 840
- protein anabolic effect 269
- protein catabolic effect 264
- Protein
- Halblebenszeit 392
- im Plasma + Plasmae proteine
- Umformung 403
- Proteinasen 393
- Proteinbiosynthese
- Abhängigkeit von Amino-
- säuren 398
- bei Diabetes 243 24
- und Gene 457
- und Nucleinsäuren 400
- Ordnung der Peptide 399
- und Ribonucleinsäure 543
- Prothrombin 816
- Prothrombinase 399
- Prothrombiamangelkrankheiten
- 827
- Prothogen A 147
- Prothogen D 855
- Pseudohämoglobin 759
- Pseudobemphrophiditismus femi-
- nius 634
- Pseudohypoparathyreoidismus
- 903 904
- Pseudoperitonitis diabetica 326
- Psychosin 619
- Pteridin 519
- Pterine 513

Sachregister

- 103
- Pufferfähigkeit des Atmungs-
farbstoffes 773
Pufferung der Körperflüssigkei-
ten 913
Purin 515 516
Purine
— Abbau 541
— amphotere Natur 515
— Ultraviolettaufsorption 515
Purinhexoside 520
Purinnucleotide 541
Purintribotide Biosynthese 537
Purpurin 520
Purpora
— cryoglobulinaemia 483
— und Hypergammaglobulinä-
mie 474
Pusey Johnstones Krank-
heit s Schüller-Christian-
sche Krankheit
Putrescin 432
Pyelonephritis und Diabetes 513
Pyridinofermente 122 123 127
518 s auch Coenzyme I II
und III Diphosphorpyridin-
nucleotid und Triphosphor-
pyridinnucleotid
— Abbauprodukte 125
— Funktion im Stoffwechsel
124 127
— Ultraviolettaufsorption 523
Pyridinofermente 97 122
Pyridinolamochrom 758
Pyridinnucleotide s Pyridino-
fermente
Pyridoaldehydphosphat 267
Pyridoxin 769
Pyridoxinaminoglykosid 265
Pyrimidin 517
Pyrimidine
— Abbau 541 542
— Stoffwechsel und Harnstoff-
cyclus 411
Pyrimidinnucleotid Biosyn-
these 533
Pyritiamin 151
Pyroglutaminsäure 432
Pyromethen 725 727
— Metallerivate 75
- R
Rachitis 908
— Histologie 910
Radium Stoffwechsel 919
Ranzigwerden der Fette 587
Rastinin 749
von Recklinghausensche Krank-
heit 890
Redoxpotential 96
— und freie Energie 97
— der Genebe 227 233
— von Thyroxin 109
Redoxprozesse 97
Redoxsysteme 96
Refraktionsanomalien bei Dia-
betes 312
Regulation der Körpertempera-
tur
— chemisch 42
— physikalisch 42
Reizglucose extrainsuläre 298
Renale Acidose
— idiopathische Form 599
— tubuläre 980
Renaler Diabetes 793
- Renale Epithelkörperchenhyper-
plasie 896
Renale Ostitis fibrosa generali-
zata 897
Renale Rachitis 897
Renaler Zwergwuchs 897
Resorption s bei den einzelnen
Substanzen
Respiratorische Acidose s Acidose
Respiratorische Alkalose s Alka-
lose
Respiratorischer Quotient 16
Retentionssyndrom peripapilläre 598
Reticulocytogen 768 792
Retinoline 638 639 680
Retinopathie 219 281 262
— diabetische 310
Retraktion 826
Retraktionenzym 813 827
Rheumatismus nodosus 535 556
Rhodopsin s Sehporpur
Riboflavin 137
— Antimetaboliten (Antivitamin-
ne) 139
— Belastungstest 144
— Leucoform 13
— Phylloxerose 135 ff
Riboflavinmangel 140 ff s auch
Ariboflavinose
Ribonuclease 539
Ribonucleinsäure 527 529 53
s auch Nucleinsäuren
— analytische Degradation 526
527
— bei Diabetes 297
— Einbau von radioaktivem
Phosphat 538
— elektrometrische Titration
523
— Molekulargewicht 524
— und Proteinsynthese 543
— Strukturmodelle 528
— Verzweigungen 527 53
— als Virusbestandteil 546
Ribosephosphat 227
Ribose-5-phosphat Biosynthese
534
Riesenwuchs bei Diabetes 260
Rubens diabetica 315
Ruchlaßtheorie der Ikterus-
genese 805
Ruckabsorption
— fakultative 937
— obligatorische 937
- S
Sättigung 53
Säure-Basen Gleichgewicht 943
s auch Wasserstoffionenkon-
zentration
salt losing nephritis 578
Salzmangelsyndrom 989
Salzverherrnde Nephritis 9 8
Sandmeyer-Diabetes 251
Sauerstoff
— Aufnahme 77
— Mangel 113
— Verbrauch 74
— Verbrauch bei Hypothyreose
187 195
Schilddrüse
— Clearance 192
— Jodaufnahme 170 173
— Jodfixierung 170
— Jodkreislauf 167

Betrachtet man den gesamten Vorgang der Oxydation, so ist offensichtlich, daß nur zwei Glieder der Kette ständig verbraucht werden, das Anfangs- und das Endglied, das *Substrat*, dem von den Pyridinfermenten Elektronen entzogen werden, und der *Sauerstoff*, der durch die über die Kette geleiteten Elektronen reduziert und zur Wasserbildung befähigt wird. Die mittleren Glieder transportieren lediglich die Elektronen, schwanken also zwischen oxydiertem und reduziertem Zustand hin und her. Im stationären Zustand befinden sie sich teils im reduzierten, teils im oxydierten Zustand.

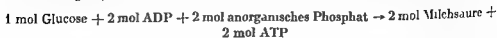
Die Geschwindigkeit des Verbrauches von Substrat und Sauerstoff ist ein Maß für die Größe des oxydativen Umsatzes. Die wichtigste klinische Anwendung ist die Grundumsatzbestimmung. Sie läßt Rückschlüsse auf den Ablauf der Oxydationen in den Körperzellen zu. Der unmittelbare Verbrauch an Substrat läßt sich nicht messen. In der Bilanz geht er aus der Menge der aufgenommenen Nahrungstoffe hervor.

Mechanismus der energetischen Kopplung

Das Prinzip der energetischen Kopplung wurde bereits auseinandergesetzt. Energiereiche chemische Verbindungen werden nach diesem Prinzip auf Kosten der bei der Oxydation freierwerdenden arbeitsfähigen Energie aufgebaut. Man kennt zwei Prozesse, bei denen die Oxydation mit einer Phosphorylierung, d. h. dem Aufbau energiereichen Phosphates (ATP) energetisch gekoppelt ist. Beide Prozesse unterscheiden sich voneinander hinsichtlich der beteiligten Fermente, ihres Sauerstoffbedarfs und ihrer energetischen Ausbeute. Der eine Prozeß ist die *Glykolyse*, der andere die *Atmung* oder *Atmungskettenphosphorylierung*. Die wesentlichsten Unterschiede zwischen beiden Prozessen sind auf Tabelle 25 zusammengestellt.

Im Jahre 1913 beobachtete WARBURG (33), daß die Atmung der Leberzellen in der Struktur der Zellgranula fest verankert ist, während man durch BUCHNERS Arbeiten (34) weiß, daß die Glykolyse auch in einem wässrigen Zellextrakt ohne strukturierte Zellbestandteile zu beobachten ist. Zerstört man die Leberzellen durch Cytolysen oder Homogenisieren, so erhält man einen Brei, der aus den unveränderten Zellkernen, den Granula, den Microsomen und dem Zellsaft (Cytoplasma) besteht. Trennt man durch Zentrifugieren diese vier Bestandteile, so findet man die Atmung strukturgebunden in den Granula (d. h. den Mitochondrien der parenchymatösen Organe und den Sarcosomen des Muskels) und die Glykolyse gelöst im Cytoplasma wieder.

Nach unserem heutigen Wissen wird der *glykolytische Zuckerabbau* durch dreizehn Fermentproteine und eine Reihe von niedermolekularen Stoffen katalysiert (33). Diese Fermente sind reine kristallisierbare Eiweißkörper. Von den niedermolekularen Stoffen ist das ATP-ADP-System der Acceptor des energiereichen Phosphates und das Diphosphorpyridinnucleotid, das Coferment, das den Wasserstoff überträgt. Magnesiumionen, Kaliumionen, 1,6 Diphosphorglucose, 2,3 Diphosphoglycerinsäure werden außerdem benötigt. Die Substrate der Glykolyse sind phosphorylierte Zuckerverbindungen. Gibt man die Komponenten im Reagensglas zusammen, so kann man den Abbau der Glucose zur Milchsäure, wie er im Muskel und anderen Körperzellen vonstatten geht, beobachten. In der Bilanz werden anaerob umgesetzt:



In zwei Schritten des Prozesses wird energiereiches Phosphat gewonnen. Diese Umwandlung von energiearmem in energiereiches Phosphat erfolgt am phosphorylier-

Xanthome, eruptive 600, 602
 —, normocholesterinämische 679
 — der Sehnen 555
 Xanthomzelle 664
 Xanthopterin 518
 Xanthorubin 747, 803
 Xanthosis diabetica 315
 Xanthurensäure 265, 440
 Xanthylsäure 521

Z

Zähne Calcium und Phosphat
 stoffwechsel 911

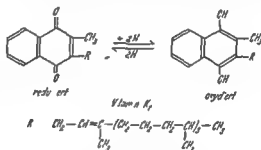
Zellatmung 91, 99, 111, 112
 — Energiebilanz 104
 —, hormonelle Regulation 108
 — und Kreatinhaushalt 116
 117
 —, maximale Leistungsfähig-
 keit 107
 —, Pathologie 112
 —, Unterschiede zur Glykolyse
 103
 —, Symptome der Störung 115 ff
 — Wirkung des Schilddrüsen-
 hormones 108

Zellatmung und Zellstruktur 100
 Zellmembran und Hexokinase
 228
 Zellstroma der Erythrocyten
 Anomalien 797
 Zink im Pankreas 250 251
 Zinksulfatprobe 458
 Zuckerneubildung s. Glucone-
 genie
 Zuckeroxydation Verminderung
 bei Diabetes 229
 Zuckerverwertung 218
 Zymosterin 658 660

ferment eine Phosphorylierung stattfindet. Das phosphatübertragende System der Atmungskettenphosphorylierung ist wie bei der Glykolyse das ATP System

LOOMIS und LIPMANN (40) fanden 1948, daß man mit Dinitrophenol Atmung und Phosphorylierung „entkoppeln“ kann, d. h. daß unter dem Einfluß von Dinitrophenol die Atmung unverändert oder sogar verstärkt weiterläuft, aber kein anorganisches Phosphat mehr in energiereiches übergeführt wird. Seit dieser Entdeckung sind eine große Anzahl von entkoppelnden Substanzen gefunden worden. Die Untersuchung dieser Stoffe hat zu Erkenntnissen hinsichtlich der Beteiligung niedermolekularer Substanzen der hormonellen Regelung und schließlich der Pathologie der Atmungskettenphosphorylierung geführt.

MARTIUS und NITZ LITZOW (41) fanden 1953, daß auch Dicumarol die Atmungskettenphosphorylierung entkoppelt. Nachdem ein struktureller Antagonismus des Dicumarols und des Vitamins K_2 (Phyllochinon) bei Gerinnungsorganen bekannt war, vermuteten sie ähnliche Verhältnisse bei der Entkopplung und nahmen an, daß Vitamin K_2 ein niedermolekulares Glied der Atmungskettenphosphorylierung darstellt.



Sie konnten zeigen, daß Lebermitochondrien von Küken mit Vitamin K_2 Mangel bei der Atmung weniger energiereiches Phosphat aufbauen als normale und daß das P/O Verhältnis erniedrigt ist. Wird den Lebermitochondrien aus mangelernährten Küken Vitamin K_2 in vitro zugesetzt, so „regeneriert“ sich die Atmungskettenphosphorylierung bis auf normale Ausbeuten an energiereichem Phosphat im Vergleich zu den Kontrollansätzen mit Mitochondrien normaler Küken. Daraus schließen die Autoren, daß Vitamin K_2 ein Glied der Atmungskette ist. Seine reduzierte und oxydierte Form ist oben ersichtlich. Sein Redoxpotential liegt bei $-0,6$ V (bei pH 7,0). Auf Grund des Nachweises einer DPN spezifischen Phyllochinonreduktase, sowie durch spektroskopische Beobachtungen nehmen die Autoren schließlich die Stellung des Vitamins K_2 in der Atmungskette als gesichert an (Abb. 27) (41). Es ist möglich, daß das Vitamin K_2 direkt anorganisches Phosphat unter Bildung einer phosphorylierten Zwischenstufe anlagert und durch Reduktion energiereiches Phosphat liefert (MARTIUS (41)).

MARTIUS (41) hat experimentelle Belege dafür, daß noch ein weiterer niedermolekularer Bestandteil, das Vitamin E in der Form von Tocopherylinon, an der Atmungskettenphosphorylierung teilnimmt. HUMMEL (42) konnte bereits zeigen, daß in der Muskulatur von Ratten mit Vitamin E Mangel die Atmungskettenphosphorylierung insuffizient und das P/O Verhältnis herabgesetzt ist. Das Redoxpotential des Tocopherylinons liegt um etwa $0,25$ V niedriger als das des Vitamins K_2 (Tab. 24). Das Redoxpotential steht in recht enger Beziehung zum Energiegehalt eines energiereichen Phosphats.

ABB
M

reichen Struktur eine doppelschichtige äußere Membran ein durch Lamellen (Cristae mitochondriales) stark geghedertes Lumen umschließt. Im Lumen scheinen Proteine, Nucleotide und Elektrolyte (Natrium, Kalium) gelöst zu sein. Sie können bei Behandlung mit Ultraschall von den Mitochondrien (80% des Eiweißes) abgetrennt werden, jedoch wird die Atmungskettenphosphorylierung dabei zerstört. Auch andere mechanische, physikalische oder chemische Maßnahmen können die Atmungskettenphosphorylierung in kurzer Zeit schädigen oder zerstören; die intakte Struktur ist also ihre Voraussetzung.

Während man sich bei der Glykolyse um relativ unempfindliche enzymatische Reaktionen in Lösungen handelt, geht die Atmungskettenphosphorylierung an Strukturen und Oberflächen, also festen gelartigen Körpern vor sich. Man kann annehmen, daß Reaktionen an derartigen Strukturen anders verlaufen als Reaktionen in Lösungen, da in den Strukturen die Wirkungsgruppen der Fermente fest gerichtet sind. Man spricht hier von strukturgebundenen Enzymen. Bisher ist es nicht gelungen, diese strukturgebundenen Fermente ohne Verlust ihrer Wirksamkeit in homogene Lösungen zu bringen.

Einfache Bilanzrechnungen zeigen, daß bei der Glykolyse und der Atmung die freigesetzte Energie mit dem gleichen Nutzeffekt in arbeitsfähige Energie übergeführt wird. Bei beiden Prozessen treten etwa 65% der gesamten freigesetzten Energie in Form von energiereichem Phosphat auf. Vergleicht man jedoch Atmung und Glykolyse hinsichtlich der Gesamtausbeute an energiereichem Phosphat pro umgesetztem Zuckermolekül, so zeigen sich erhebliche Unterschiede. Bei der Glykolyse werden weniger als 10% der Gesamtenergie der Glucose in Freiheit gesetzt; der Rest bei der Atmung (Tab. 26). Die nutzbare Energie der Glykolyse pro Molekül Glucose ist also klein. Es kommt hinzu, daß die Kohlenhydrate die einzige Nährstoffgruppe sind, die Substrat für die Glykolyse liefern kann, während Fette und Eiweiße Substrate liefern, die auf dem Weg über den Citronensäurecyclus ausschließlich der Atmung zur Verfügung stehen.

Tabelle 26. Energetische Ausbeute von glykolytischem und oxidativem Zuckerverbau

		ΔF	Energetisches Phosphat Anzahl der Bindungen (~P)	Ausbeute %
1 mol Glucose (aus Glykogen)				
↓	Glykolyse	— 5 kcal/mol	3	60
2 mol Milchsäure				
↓ + [O]	Atmung	— 629 kcal/mol	38	65
11 mol CO ₂ + 6 mol H ₂ O				
Insgesamt		— 686 kcal/mol	41	65

Hieraus kann ΔF_0 abgeleitet werden, entsprechend:

$$\Delta F_0 = -n \cdot F \cdot \Delta E'_0$$

(ΔE_0 ist die Potentialdifferenz in Volt bei pH 7,0, n die Zahl der an der Oxydation beteiligten Elektronen)

Die Redoxpotentiale einiger für die biologische Oxydation wichtiger Redoxsysteme sind auf Tabelle 21 angegeben. Betrachtet man die bei der biologischen Oxydation über die gesamte Atmungskette zwischen dem Pyridinfermentsystem und dem System Wasser/Sauerstoff auftretende Potentialdifferenz im Hinblick auf die daraus freiwerdende freie Energie ΔF_0 , so errechnet sich (für ein Elektronenpaar) bei 37° eine freie Energie von 53,6 kcal. Entsprechend einer Potentialdifferenz von Pyridinferment $-0,32$ V bis Sauerstoff/Wasser $+0,815$ V lautet die obige Gleichung für ΔF_0 (ohne Berücksichtigung der Vorzeichen)

$$\begin{aligned}\Delta F_0 &= 2 \cdot 23,06 \frac{\text{kcal}}{\text{V}} (0,32 + 0,815) \cdot \frac{310}{303} \\ &= 46,12 \cdot 1,135 \cdot \frac{310}{303} \text{ kcal} \\ &= 53,6 \text{ kcal}.\end{aligned}$$

Theoretisch könnten also pro Atom Sauerstoff, das bei einer Oxydation verbraucht wurde, 53,6 kcal als arbeitsfähige freie Energie auftreten. Der Vergleich mit dem Energiegehalt des energiereichen Phosphates (berechnet zu 12000 cal/mol) ergibt, daß auf Kosten eines Atoms Sauerstoff 4,5 mol energiereiches Phosphat gebildet werden

können ($\frac{53,6 \text{ kcal}}{12,0 \text{ kcal}} = 4,5$, bei all diesen Rechnungen ist zu berichten, ob es sich um kleine (cal) oder große (kcal) Calorien handelt). Tatsächlich werden im Experiment gewöhnlich nur 3 mol energiereiches Phosphat pro Sauerstoffatom gefunden. Die energetische Ausbeute beträgt also etwa 65%. Sie ist von verschiedenen Faktoren abhängig, die an späterer Stelle dieses Abschnittes besprochen werden. In Tabelle 21 sind die Glieder der Atmungskette entsprechend der Reihenfolge ihrer Redoxpotentiale angegeben. Jeder Stufe von ungefähr 0,25 V entspricht eine energiereiche Phosphatbindung.

Die materiellen Träger der Elektronenübertragungen bei der biologischen Oxydation sind die *Atmungsfermente*. Ihre Wirkungsgruppen haben die Eigenschaften von Redoxsystemen. Sie sind in der Atmungskette entsprechend der Größe ihrer Redoxpotentiale hintereinander geschaltet. In dieser Schaltung übertragen sie wechselseitig die Elektronen vom Brennstoff bis zum Sauerstoff. Die Wirkungsgruppe der *Pyridinfermente* (S. 124 (28)) ist das *Nicotinsäureamid*, das durch Aufnahme bzw. Abgabe von Elektronen oxidiert oder reduziert werden kann. Es hegt als Coferment in drei verschiedenen Nucleotidstrukturen in der Zelle vor, im Diphosphorpyridinnucleotid, im Triphosphorpyridinnucleotid und im Coenzym III (Abb. 31). Die Pyridincofermente können von verschiedenen Apofermenten gebunden werden. Die Bindung ist reversibel und außerordentlich leicht dissoziierbar. Die Dissoziationskonstante vieler Pyridinfermente hegt in der Größenordnung von 10^{-6} mol/l (HOGGINS (29)). Dies bedeutet, daß bei einer Cofermentkonzentration von 10^{-6} mol/l die Hälfte des Ferments mit dem Coferment verbunden ist. Wegen der hohen Dissoziationskonstante können die Cofermente leicht von einem Apoferment auf ein anderes übergehen. Eine Vielzahl von Apofermenten, die streng spezifisch eingestellt sind, lenkt auf diese Weise die Cofermente zur Reaktion mit den jeweils entsprechenden Stoffwechselsubstraten. Das Nico-

abzugeben und aufzunehmen. Drei der Hämifermente transportieren durch reversible Oxydoreduktion die Elektronen, die sie den gelben Fermenten entzogen haben, zu einem vierten dem Warburgschen Atmungsferment, auch Cytochromoxydase oder Cytochrom a_3 genannt (WARBURG (31)). Nur das Warburgsche Atmungsferment hat die Fähigkeit, mit molekularem Sauerstoff zu reagieren. Das komplex gebundene Eisen dieses Fermentes ist — neben dem quantitativ zu vernachlässigen Kupfer — wohl die einzige in der Zelle vorkommende Substanz, die mit dem molekularen Sauerstoff unter den im Organismus herrschenden Druckbedingungen reagieren kann: alle anderen Oxydationen in der Zelle verlaufen ohne Beteiligung von Sauerstoff durch Entzug von Elektronen.

Die Reihenfolge der Hämifermente in der Atmungskette geht einmal aus ihrem Redoxpotential (Tab. 24) zum anderen aus der zeitlichen Reihenfolge ihrer Oxydation bzw. Reduktion bei Änderung der stationären Gleichgewichte der Atmungskette hervor (CHANCE und WILLIAMS (32)). Hierbei läßt sich der Valenzwechsel des Eisens auf Grund der Veränderungen des Absorptionsspektrums verfolgen. Jedes der einzelnen Cytochrome hat charakteristische Absorptionsbanden, die bei Reduktion stark hervortreten (Abb. 28). Reduziert man die gesamte Atmungskette einer Zellprä-

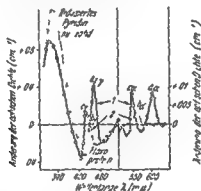


Abb. 28 Differenzspektrum von Rattenlebermitochondrien (CHANCE siehe auch (32)). Die durchgezogene Kurve 1 wurde durch Messung des Differenzspektrums zwischen reoxidierten und oxidierten Mitochondrien erhalten. Die rechte Kurvenhälfte ist auf die rechte Ordinate bezogen, die linke Hälfte auf die linke. Man erkennt die Banden der reduzierten Flavinnucleotide, die α und γ Banden von Cytochrom a — die α Banden von Cytochrom a_1 , Bande von Cytochrom a_3 (Warburgsches Atmungsferment) sowie die Bande der Flavoproteinase. Nach Vergiftung der Mitochondrien mit Antimycin A, einem Antibiotikum, erscheinen die β und γ Banden von Cytochrom b (gestrichelte Kurve 2).

paration (Mitochondrien) unter Ausschluß von Sauerstoff, so stellt sich auf Grund maximaler Reduktion eine maximale Absorption aller Banden der Cytochrome ein. Setzt man nun mit einem besonderen Meßapparat in außerordentlich kurzer Zeit ($2 \cdot 10^{-6}$ sec) Sauerstoff hinzu, so werden wie man am Verschwinden der Absorptionsbanden beobachten kann, alle Wirkungsgruppen oxidiert. Die zeitliche Reihenfolge, in der die Banden verschwinden, gibt an, wie bald nach Zusatz des Sauerstoffes den einzelnen Kettengliedern Elektronen entzogen werden und damit auch ihre Reihenfolge in der Atmungskette (CHANCE und WILLIAMS (32)).



Fermenten der Glykolyse sind geringer. Daraus ergibt sich eine Bevorzugung der Atmung gegenüber der Glykolyse, so lange Brennstoffe und Sauerstoff vorhanden sind.

Voraussetzung für die Atmung ist der Nachschub von Sauerstoff und Substraten. Die *Sauerstoffversorgung* ist eine Funktion des Kreislaufes, des Sauerstofftransportsystems (Hämoglobinsystem) der Lunge sowie der nervösen (vegetativen) und humoralen (Adrenalin und Noradrenalin) Koordination. Der *Substratnachschub* ist einer humoralen Koordination (z. B. Insulin, Wachstumshormon, Adrenalin) unterworfen, die heute noch nicht klar zu übersehen ist. Etwa *zwei Drittel* der gesamten Sauerstoffaufnahme verbraucht die Oxydation von Intermediaten des Citronensäurecyclus. Dieser „Substratcyclus“ ist der eigentliche Elektronendonator der Atmungskette (Abb. 27). Er ist allerdings nicht nur unter dem Gesichtspunkt der Substratversorgung der energieliefernden Atmung, sondern auch als ein Cyclus des Umbaus zur Lieferung von Kohlenstoffeinheiten zu Synthesezwecken (Transaminierungen, Fettsäureaufbau, Lipidsynthese, Glykogensynthese) zu betrachten. Der von MARTIN (44) 1937 in seinen wesentlichen Reaktionen entdeckte Prozeß wurde vor allem von KREBS (45) theoretisch formuliert. Er baut in acht enzymatischen Schritten, unter zweimaliger Decarboxylierung, Wasseranlagerung und Entzug von vier Elektronenpaaren durch Pyridin- und Flavinderivate, Keto- und Hydroxycarbonsäuren ab, die aus Kohlenhydraten, Fetten und Aminosäuren gebildet und in den Cyclus als Ketocarbonsäuren eingeschleust werden (Abb. 29 und 27). Kohlenhydrate und Fette werden über die Stufe des Acetyl-CoA und Succinyl-CoA, Aminosäuren (Tab. 27) von verschiedenen Intermediaten her eingeführt (Einzelheiten in den Lehrbüchern der physiologischen Chemie).

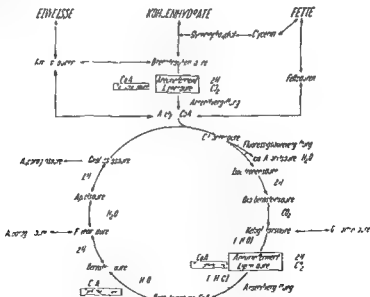


Abb. 29 Schematische Darstellung des Citronensäurecyclus

Der Rest des Sauerstoffes wird durch Dehydrierungen bei den vorbereitenden Reaktionen, die zu den α -Ketocarbonsäuren führen, verbraucht. Dabei handelt es sich vor allem um den Prozeß der Glykolyse, den KNOOP-LYKEN Fettsäureabbau (46) (S. 160) sowie den Aminosäureabbau.

ten Substrat, und man bezeichnet diesen Vorgang als *Substratphosphorylierung*. Die Redoxpotentiale der Substratphosphorylierungen liegen bei -0.45 V und -0.32 V (demgegenüber liegt das Redoxpotential der Atmungskettenphosphorylierung zwischen -0.32 V und $+0.8\text{ V}$) (Tab 24).

Die einzige intermolekulare oxydierende Reaktion bei der Glykolyse ist die Oxydation des D-Glycerinaldehyd-3-phosphates nach Anlagerung von anorganischem Phosphat. Dabei entsteht reduziertes Diphosphorpyridinnucleotid, das bei Ausschluß von Sauerstoff (wenn die Atmungskette reduziert ist) die entstandene Brenztraubensäure zu Milchsäure, einem Endprodukt des glykolytischen Zuckerabbaus reduziert. Insgesamt findet bei der Glykolyse nur eine Wasserstoffverschiebung von einem Substrat zum anderen mit dem Gewinn von zwei Molekülen energiereichen Phosphates statt. Laßt die Glykolyse unter Anwesenheit von Sauerstoff ab, dann reduziert das reduzierte Diphosphorpyridinnucleotid (DPNH_2) nicht die Brenztraubensäure, sondern die gelben Fermente oder nach MANTON (11) das Phylochinon, welche die Elektronen weiter über die Cytochrome zum Sauerstoff leiten. Daher tritt bei genügen der Sauerstoffversorgung der Zelle gewöhnlich keine Milchsäure auf.

Während die Glykolyse weitgehend geklärt ist, ist die *Atmungskettenphosphorylierung* nur der Bilanz nach zu übersehen. Der eigentliche Mechanismus ist unbekannt. Bis Ende der dreißiger Jahre konnte man das Problem, wie die bei der Atmung freiwerdende Energie verwertet wird, weder theoretisch noch experimentell überblicken. 1937 bis 1939 fand KALCKAR (35) im Verlauf der Zellatmung Phosphorylierungen. BELITZER und TCHUBIKOWA (36) machten 1939 die ersten quantitativen Messungen, aus denen die energetische Bedeutung der Phosphorylierung bei der Atmung hervorging. Erst 1949 konnten KEENY und LEVINSON (37) (in tierischem Material) und LYNN und HOLZER (38) (an der Hefe) den exakten Nachweis erbringen, daß und wieviel während der Atmung phosphoryliert wird.

Ist man Mitochondrien mit einem Substrat (β -Oxybuttersäure, Ketoglutarat, a) unter Zusatz von anorganischem Phosphat, Adenosindiphosphat und Magnesiumionen atmen, so stellt man fest, daß mit dem Sauerstoff auch anorganisches Phosphat verschwindet, und man kann nachweisen, daß das anorganische Phosphat in energiereiches Phosphat übergeführt worden ist. Das Verhältnis zwischen gebildetem energiereichem Phosphat und verbrauchtem Sauerstoff ist relativ konstant. Pro Atmungs-Sauerstoff (O) verschwinden unter den üblichen experimentellen Bedingungen etwa drei Moleküle anorganisches Phosphat (P) und drei Moleküle energiereiches Phosphat werden aufgebaut. Man spricht daher von einem P/O-Verhältnis von drei. Die Gleichung der Reaktion lautet:



Theoretisch konnten etwa 45 energiereiche Phosphatbindungen gebildet werden (37). Im Durchschnitt werden also etwa 60–70% der bei der Atmung freiwerdenden Energie in energiereiches Phosphat übergeführt. Die übrige Energiemenge geht in Wärme über.

Wie die energetische Kopplung von Atmung und Phosphorylierung chemisch vor sich geht, ist unklar. Man berechnet, daß entsprechend der Potentialdifferenzen, an drei Stellen des Elektronentransportes energiereiches Phosphat gebildet werden kann (39). Mit einiger Wahrscheinlichkeit sprechen die vorliegenden Experimente dafür, daß zwischen den Pyridinfermenten und dem Cytochrom c zwei Phosphorylierungen ablaufen und zwischen dem Cytochrom c und dem Warburgschen Atmungs-

zeigt sich in einer Adaptation der Glieder der gesamten Atmungskette durch zusätzliche Fermentsynthese (Cytochrom \equiv Synthese bei der Hyperthyreose) sowie durch vermehrte Kapillarisation

Betrachtet man die Regulation der Zellatmung im Rahmen des gesamten Körpers so erkennt man verschieden weitreichende Regulationsprinzipien. Die Zellen regeln ihren Umsatz durch „energetical coupling“ (WIENER (47)). Sie arbeiten jedoch nicht nur von sich aus, sondern können infolge ihrer Organisation in Organen von „oben“ zur Leistung von Arbeit angeregt werden. WIENER nennt das „informational coupling“, deren Elemente das Nervensystem, die humoralen Überträger sowie der Kreislauf sind. Durch „informational coupling“ wird Organfunktion mit Organfunktion im ganzen koordiniert. Keine Zelle arbeitet von sich aus ohne „Auftrag“. Nur die Krebszelle kann allerdings auf Kosten einer Unordnung der anderen Zellen, autonom existieren.

Hormonelle Regulation der Zellatmung

MANTUS und HESS (43) haben 1951 gefunden, daß sich die P/O Verhältnisse unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormon ändern. Setzt man zu einer Mitochondrienpräparation von Leber oder Niere oder zu Zwerchfellschnitten (Ratte, Goldhamster, Meerschweinchen, Hühner) Schilddrüsenhormon in Form von Trijodthyronin oder Thyroxin hinzu und läßt sie atmen, so findet man im Verhältnis zum verbrauchten Sauerstoff eine herabgesetzte Bildung von energiereichem Phosphat, das P/O Verhältnis sinkt ab. Man beobachtet diese Hormonwirkung nicht nur am isolierten Objekt, der gleiche Effekt tritt auch in vivo ein, wenn man das Hormon parenteral oder oral zuführt, dann die Tiere totet und das P/O Verhältnis in den isolierten Mitochondrien bestimmt. Unter der Einwirkung von Schilddrüsenhormon ist die Ausbeute der Atmung an energiereichem Phosphat verschlechtert, dem Zustand der experimentellen Hyperthyreose entspricht ein herabgesetztes P/O Verhältnis.

Unter physiologischen und pathologischen Bedingungen ändert sich die Schilddrüsenaktivität. Am eindrucksvollsten ist der Unterschied zwischen Alter und Jugend (48, 49). Vergleicht man die P/O Verhältnisse (Leber und Zwerchfellmuskel) zwischen Alter und Jugend bei einer Tierklasse, so findet man im Alter eine Erhöhung was einer Verbesserung der Ausbeute an energiereichem Phosphat entspricht (50). Das Ausmaß der Schilddrüsenaktivität schwankt im Laufe der Jahreszeiten. Dementsprechend schwanken die energetischen Ausbeuten der Atmungskettenphosphorylierung (Leberzellmitochondrien) bei den Laboratoriumstieren (43). Erzeugt man durch Gabe von Thyreostatika experimentell Hypothyreose, so findet man erhöhte P/O Verhältnisse (50).

Seit MAGNUS LEVY (51) ist bekannt, daß das Schilddrüsenhormon den Grundumsatz beeinflusst. Der Grundumsatz, der den Sauerstoffverbrauch des gesamten ruhenden Organismus anzeigt, setzt sich aus dem Sauerstoffverbrauch der einzelnen Organe und ihrer Zellen zusammen. Die Zellen verbrauchen den größten Teil des Sauerstoffes bei der Atmungskettenphosphorylierung. Die energetische Bilanz der Atmungskettenphosphorylierung wird durch das P/O Verhältnis angegeben. Vergleicht man Grundumsatz und P/O Verhältnis, so findet man niedrige P/O Verhältnisse bei höherem Grundumsatz und umgekehrt. Dies gilt sowohl bei physiologischen Variationen als auch unter pathologischen Bedingungen. Diese Beziehungen sind verständlich. Ist die energetische Ausbeute (das P/O Verhältnis) der Atmung erniedrigt, dann muß mehr als normalerweise oxydiert werden, um den gleichen Betrag an energiereichem Phosphat aufzubauen. Da letztlich der Bedarf und damit die Bil-

phatbindung (12000 cal/mol) Man muß daher das Vitamin E in seiner Chinonform unterhalb des Vitamins K_1 in die Atmungskette einreihen

Das Schilddrüsenhormon kann ebenfalls in die Atmungskettenphosphorylierung eingreifen (Mantius und Hess (43)) weniglich nicht bekannt ist, ob es eine der niedermolekularen Substanzen darstellt, die an der Atmungskettenphosphorylierung direkt beteiligt sind. Seinem Redoxpotential entsprechend kann man es im Bereich der Cytochrome erwarten. Diese Beziehungen werden Seite 108 ausführlicher besprochen.

Tabelle 25 Unterschiede zwischen Glykolyse und Atmung

	Glykolyse	Atmung
Lokalisation	lösliches Cytoplasma	Mitochondrien
Lipidgehalt (Rattinkleber) in Prozenten des Trockengewichtes	ca. 40	31,6
davon Phosphorlipide (in %) Stickstoffgehalt (Ratte) in Prozenten des Lebergewichtes	— 43,6	78,7 17,5
Mechanismus Oxydationstyp	Reaktionen in Lösungen anaerob Wasserstoffverschiebung	Reaktionen an Strukturen aerob Elektronenentzug und transport zum Sauerstoff
Phosphorylierungstyp	Substratphosphorylierung	Atmungskettenphosphorylierung
Wirkungsgruppen (Fermente)	Nicotinsäureamid (Pyridin fermente)	Nicotinsäureamid (Pyridin fermente) Alloxazin (Vit. B ₂) (Flavin fermente) Lysin (Histaminfermente)
Niedermolekulare Wirkstoffe	1,6 Diphosphoglucose (Leloir Ester) 2,3 Diphosphoglycerin säure (Greenwald Ester)	Vitamin K Vitamin E? Thyroxin? Triiodthyronin? K^+ Mg^{++} Ionen
Hydrolyse Enzymkomplexe Energieübertragungssystem Substrate	K^+ Mg^{++} Ionen ATP System Glucose \rightarrow Milchsäure	Mn Ionen ATP System Glucose \rightarrow Kohlensäure + Wasser (Citronensäure cyclus)
Energetische Ausbeute Empfindlichkeit	2 mol ATP/mol Glucose Jodessigsäure Arsenat Fluorid	38 mol ATP/mol Glucose Tab. 32/33

Vergleicht man die Früher an denen sich Atmung und Glykolyse abspielen so findet man erhebliche Unterschiede (Tab. 25). Während im glykolisierenden Cytoplasma Fermente aus niedermolekularen Substanzen und wenig Lipide (ca. 4%) gelöst sind (Stickstoffgehalt 43,6%) findet man in den morphologisch stark strukturierten Granula, welche die Atmungskettenphosphorylierung leisten, weniger Eiweiß aber wesentlich mehr Lipide (bis zu 30%), deren größter Teil aus Phosphorlipiden (70%) besteht. Unter dem Elektronenmikroskop erkennt man, daß in dieser Lipid-

Unter normalen Bedingungen secerniert die Schilddrüse pro Tag etwa 100 γ Schilddrüsenhormon in die Blutbahn. Bei einem Überschuß an Hormon wird in den peripheren Gewebezellen das P/O Verhältnis erniedrigt, die Zellen passen sich mit hohem Umsatz an. Man beobachtet hohen Sauerstoffverbrauch, hohen Substratverbrauch und vermehrte Produktion von Wärme. Das klinische Bild des Zustandes, die Hyperthyreose, hat verschiedene Formen. Die klassische Form ist Graves' disease, der Morbus Basedow. Das klinische Bild des genau umgekehrten Zustandes, des Mangels an Schilddrüsenhormon, ist das Myxödem. In beiden Krankheiten wird eine Regulationsstörung der Atmungskettenphosphorylierung beobachtet (S. 167).

Über die Reaktion von Pasteur

PASTEUR (53) hat gefunden, daß die Zuckerspaltung (Gärung) energetisch die Atmung ersetzen kann. „La fermentation est la vie sans air“. Wenn man atmender Hefe den Sauerstoff entzieht, fängt sie an zu gären. Setzt man wieder Sauerstoff hinzu, dann beginnt sie von neuem zu atmen und unterdrückt gleichzeitig die Gärung. WARBURG (54) hat dieses Phänomen die „Pasteursche Reaktion“ genannt. Man findet sie nicht nur in der Hefe und anderen Microorganismen, sondern auch in allen tierischen Zellen, wobei allerdings nicht Alkohol, sondern Milchsäure auftritt, und man von Glykolyse und nicht wie bei der Hefe von Gärung spricht.

WARBURG (54) fand, daß alle Säugetiergewebe auch unter Abschluß von Sauerstoff Zucker spalten, also in jedem Gewebe die Glykolyse einsetzt, wenn die Atmung unterbunden wird. Seitdem man die Atmungskettenphosphorylierung kennt, konnte man weiterhin feststellen, daß die Glykolyse immer dann eintritt, wenn die Atmungskettenphosphorylierung d. h. die Synthese von energiereichem Phosphat (ATP) auf Kosten der Atmungsenergie nicht funktioniert, energetisch gesehen, wenn der Energiebedarf der Zelle durch die Atmungskettenphosphorylierung nicht gedeckt werden kann.

Das Vermögen der verschiedenen Gewebe zur Glykolyse ist nicht gleich. Auf Tabelle 30 sind Glykolyse- und Atmungsvermögen verschiedener Organzellen in

Tabelle 30 Energieproduktion verschiedener Gewebe zusammengestellt nach WARBURG (54) OPITZ (55) und LAYG (101)

Berechnet unter der Annahme eines P/O Verhältnisses von 3,0. Die Q-Werte geben (1) den

W
lch
ok
TP

Produktion

Gewebe	Q _{O₂}	Q _{ATP}	Q _M ^{N₂}	Q _{ATP} ^{N₂}	Q _{ATP} ^{O₂} + Q _{ATP} ^{N₂}	Bemerkungen
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	
Leber	— 15	90	+ 1	1	91	in situ Mensch (Trockengewicht 16,5%)
Niere	— 15	90	+ 1	1	91	
Großhirnrinde	— 13	78	+ 2	2	80	
Darmschleimhaut	— 18	108	+ 1	1	109	maximal
Skelettmuskel	— 180	1080	+ 200	200	1280	
Retina	— 31	186	+ 88	88	274	
Embryo	— 15	90	+ 25	25	115	
Asciestumorzelle	— 7	42	+ 60	60	102	

Regulation der biologischen Oxydation

Die *celluläre Atmung* kann außerordentlich gesteigert werden bis auf das Hundertfache des Ruhewertes. Energieverbrauch durch eine energieaufnehmende Reaktion lost über das ATP System vermehrte Atmungskettenphosphorylierung und vermehrten Sauerstoffverbrauch aus. Der *celluläre Bedarf an Energie* steuert damit die Größe der Atmung, die genau den Betrag an nutzbarer Energie liefert, der irgendwo in der Zelle benötigt wird.

Die Elemente der Regulation der biologischen Atmung sind die energieerfordernden Reaktionen, das ATP System, die energieliefernde Atmung, das Ionenmilieu, die Substrate und der Sauerstoff. Die energieerfordernden Reaktionen sowie die Substrate können von Organ zu Organ verschieden sein. Die anderen Elemente sind in allen Körperzellen soweit heute bekannt gleich.

Verschiedene energieaufnehmende Vorgänge sind in Tabelle 22 zusammengefaßt. Die Mannigfaltigkeit der Leistungen der Zellen bringt es mit sich, daß im Organismus eine Organisation vorhanden ist. Nicht jede Zelle höher entwickelter Organismen besitzt einen vollständigen enzymatischen Apparat, die Zellen sind spezialisiert und auf eine bestimmte physiologische Arbeitsrichtung eingestellt. So ist der Muskel darauf eingestellt, Energie in mechanische Arbeit, die Nervenzelle Energie in elektrische Arbeit, die Leberzelle Energie in synthetische Arbeit usw. zu verwandeln. Wie diese Energieumwandlungen vor sich gehen, ist in vielen Fällen noch Hypothese. Auch hinsichtlich der Substrate ist eine gewisse Spezialisierung von Organ zu Organ ausgeprägt. Die Leber verbrennt Eiweiß und Kohlenhydrate, jedoch keine Fette; die Niere dagegen Fette, das Hirn fast ausschließlich Kohlenhydrate, der Herzmuskel bevorzugt Fette und Kohlenhydrate, die Skelettmuskeln ebenfalls, das periphere Nervensystem Fette.

Abgesehen von diesen Verschiedenheiten verlaufen die *energieliefernden Reaktionen* in allen Zellen des Organismus gleich. Es gibt keinen Unterschied zwischen der biologischen Oxydation in einer Nervenzelle, einer Hirnzelle oder irgendeiner Zelle irgend eines tierischen Organismus im Vergleich zum menschlichen. Alle atmen und phosphorylieren über die Atmungskette und verbrauchen Sauerstoff. Im Experiment kann man die durch die Atmung von Leberzellmitochondrien freigesetzte Energie von Fermenten aufnehmen lassen, die aus Muskel, Niere oder auch aus Hefe isoliert wurden.

Ebenso ist das ATP Übertragungssystem in allen Zellen gleich angelegt. Die energieaufnehmenden Reaktionen benötigen die Bindungsenergie des ATP, das im Verlauf der Energieübertragung in Adenosindiphosphat und anorganisches Phosphat gespalten wird. ADP und anorganisches Phosphat stehen dann der Atmung zur Aufnahme neuer Energie wieder zur Verfügung. Ohne energieaufnehmendes System ruht die Atmung. Ruhende Mitochondrien, die mit Brennstoffen, Sauerstoff und Elektrolyten (Magnesium- und Kaliumionen) hinreichend versorgt sind, fangen erst an zu atmen, wenn man die letzten Acceptor-Komponenten Adenosindiphosphat und anorganisches Phosphat (11, 26, S. 93) hinzusetzt. Sie atmen so lange, bis alles anorganische Phosphat verbraucht ist, dann ruht die Atmung wieder. Die Fermente der Atmungskette ziehen in der Zelle auftretende Moleküle von ADP und anorganischem Phosphat mit großer Affinität an sich (K_m für ADP = $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l, K_m für anorganisches Phosphat = 10^{-4} mol/l (22)). Die Affinitäten beider Substanzen zu den entsprechenden

lysequotienten Für diese primäre Bevorzugung der Glykolyse als ATP liefernden Prozeß gegenüber der Atmung mögen topographische Gründe (Diffusion) eine Rolle spielen Die kontraktilen Myofibrillen liegen dicht im glykolysefähigen Cytoplasma während die atmenden Sarcosomen, jedes von doppelschichtiger Membran umgeben in den A-Banden zusammengefaßt sind (SLATER (56)) Der *Herzmuskel* reagiert trotz hoher Glykolyse auf Sauerstoffabschluß binnen kurzem mit Zelltod, *embryonales Gewebe* trotz seiner hohen Glykolyse mit Mißbildungen (RUBSAMEN (57)) *Retinales Gewebe* wird bei Sauerstoffabschluß ebenfalls schnell lebensunfähig Trotz der hohen Glykolyserate ist nach 6—7 min das Sehvermögen irreversibel geschädigt (WEINBERGER und Mitarbeiter (58))

Da die Glykolyse immer dann in Erscheinung tritt, wenn die Atmungskettenphosphorylierung den cellularen Energiebedarf nicht decken kann, mag sie als Symptom der gestörten Atmungskettenphosphorylierung angesehen werden, das außer bei der Muskelkontraktion und in kleinem Ausmaß im Gehirn (55) in allen Fällen anzeigt, daß die Atmungskettenphosphorylierung nicht ausreichend ist

Seit der Entdeckung der Pasteurschen Reaktion ist versucht worden, ihren chemischen Mechanismus zu klären LYNEY (59) und JONASON (60) haben die Phosphattheorie der Pasteurreaktion vorgetragen Sie baut sich im wesentlichen auf dem verschiedenen Bedarf und der verschiedenen Affinität von Glykolyse und Atmungskettenphosphorylierung zum ATP-Übertragungssystem auf Da beide Prozesse anorganisches Phosphat und Adenosindiphosphat benötigen, besteht eine Konkurrenz um diese Stoffe Die Atmung hat die größere Affinität zu anorganischem Phosphat und Adenosindiphosphat Deshalb ist bei der Atmung die stationäre Konzentration von anorganischem Phosphat und Adenosindiphosphat so weit erniedrigt, daß der Garung das Energieacceptorsystem entzogen ist und nur die minimale Menge an Zucker glykolytisch gespalten wird, die als Substratdonator (Brenztraubensäure → Citronensaurecyclus) für die Atmung ausreicht Erst wenn die Atmungskettenphosphorylierung gestört wird werden anorganisches Phosphat und Adenosindiphosphat in entsprechenden Mengen frei, und die Glykolyse kann einsetzen Durch die Entdeckung der entkoppelnden Substanzen ist diese Phosphattheorie gestützt worden (siehe CHANCE und HESS (61), LYNEY (375)) Bei der Entkopplung läuft der Sauerstoffverbrauch weiter, die Energie wird jedoch nicht zur Bildung von Adenosintriphosphat ausgenutzt Anorganisches Phosphat und Adenosindiphosphat bleiben daher trotz hohen Sauerstoffverbrauchs ungenutzt liegen und stehen der Glykolyse zur Verfügung In diesem Falle kommen Glykolyse und Atmung nebeneinander vor, und man spricht von *aerober Glykolyse* Sie kann ein Zeichen für die entkoppelte Atmungskettenphosphorylierung sein Es ist nicht geklärt, ob in allen Fällen, in denen die Glykolyse und die Atmung zu gleicher Zeit zu beobachten sind, die Atmungskettenphosphorylierung tatsächlich entkoppelt ist Eine wichtige Ausnahme bildet wahrscheinlich die Wachstumsglykolyse der Tumorzelle

Pathologie der biologischen Oxydation

Da die Zellatmung der wichtigste energieliefernde Prozeß des Lebens ist, hat ihre Störung weitreichende Folgen für die Funktionen der Zellen, der Organe und des gesamten Organismus

Ein Mangel an *Atmungsfermenten* führt zu einer Erniedrigung des Gesamtumsatzes und damit zur Erniedrigung der Energieproduktion Er kann seine Ursache in Erweiß

Tabelle 27 *Intermediate des Citronensäurecyclus als Abbauprodukte von Aminosäuren*

Aminosäuren	Cyclusintermediate
Glycin Leucin Serin Cystein Tryptophan Tyrosin Phenylalanin	Acetyl CoA
Arginin Ornithin Histidin Glutaminsäure Prolin	α Ketoglutarate
Tyrosin Phenylalanin Tryptophan	Fumarsäure
Asparaginsäure	Oxalacetate

Die Regulation der Atmungskettenphosphorylierung ist zunächst ein intracelluläres Spiel zwischen energieaufnehmenden und liefernden Prozessen unter Vermittlung des ATP Systems. Wird Substrat über den lokalen cellulären Vorrat hinaus oder vermehrt Sauerstoff benötigt, dann erfolgt dieser Nachschub über den Kreislauf.

Die maximale Tätigkeit der Atmungskettenphosphorylierung ist von der Konzentration ihrer Glieder abhängig. Die Konzentration variiert von Organ zu Organ entsprechend den Leistungen, die Energie benötigen. In Tabelle 28 ist die maximale oxydative Leistungsfähigkeit verschiedener Organe in Form des Sauerstoffverbrauches (Messung des Warburgschen Atmungsfermentes) aufgeführt. Entsprechend den verschiedenen Konzentrationen der Atmungsfermente sind auch die Konzentrationen der Fermente der Substratreaktionen (z. B. die Fermente des Citronensäurecyclus (Tab. 43)) und schließlich die Elemente der Blutzufuhr (Kapillarisation) an den Energieverbrauch der einzelnen Organe adaptiert. Neben einer Anpassung an akuten erhöhten Bedarf gibt es auch eine Anpassung an chronisch erhöhten Bedarf. Dies

Tabelle 28 *Die maximale Oxydationsleistung verschiedener Organe*
berechnet mit Grundwertes in Warburgschem Atmungsferment (nach Lavo (101))

Organ	QO ₂ (mm ³ O ₂ /mg Trockengewicht und Stunde)
Herzmuskel	974
Niere	549
Hirn	420
Leber	392
Milch	195
Muskel	180
Lunge	92
Haut	2

Über den Einfluß des *Elektrolytmangels* auf die biologische Oxydation ist noch wenig bekannt. Kaliumionen, Magnesiumionen und von den Spurenelementen vielleicht das Mangan sind für die normale Atmungskettenphosphorylierung erforderlich (LINDBERG und ERNSTEN (68)). Man weiß, daß ebenso für alle Transphosphorylierungsvorgänge Kalium- und Magnesiumionen benötigt werden (LINDY (69)).

Tabelle 32 *Inhibitoren des Elektronentransports* (zusammengestellt nach WARBURG (54))

Agens	Angriffspunkt
CO Gas	Warburgsches Atmungsferment
Blutsäure	Warburgsches Atmungsferment
Narkotica (Urethan usw.)	?
Carcinogene Kohlenwasserstoffe	?
Röntgenstrahlen	?
Arsenige Säure	?
Schwefelwasserstoff	?

Bei der Schädigung der Atmungskettenphosphorylierung kann man zwei Gruppen von Noxen, die endogener oder exogener Natur sein können, unterscheiden. Die Gifte der ersten Gruppe hemmen den Elektronenfluß an der Atmungskette, die der zweiten Gruppe hemmen die Phosphorylierung. Zu ihnen gehören die empfindlichsten

Cytochrom c in die Atmungskettenphosphorylierung eingreifen. Daneben gibt es mechanische und physikalische Noxen (Tab. 33).

Tabelle 33 *Inhibitoren der Atmungskettenphosphorylierung*

Mechanisch

Ultraschall, Sand, Fremdkörper

Physikalisch

Einfrieren (-3°), Erhitzen ($+45^{\circ}$).

faradische Reizungen, ultraviolette Licht, Röntgenstrahlen, radioaktive Strahlen, hyper- und hypotonen Lösungen

Chemisch

Schwefelwasserstoff, Thioharnstoff, Thioacetamid, Arsenit, Jodoacetamid, p-Chlormercuribenzoat

Phenosafranin, Methylenblau, Thionin, Janusgrün (Vitalfärbung der Mitochondrien), p-Phenylendiamin, Brillantkresylblau

Barbiturate, Atebrin, Dicumarol und Vitamin K-Antagonisten, Salicylsäure, Aureomycin, Gramicidin

Dinitrophenol, Dibromphenol, Trijodphenol, N 4 Oxy 3,5-dijodbenzoesäurebutylester, Trijodthyronin, Thyroxin

Gallensäuren, Netzmittel

Benzin, Tetrachlorkohlenstoff

Calcium

dung an energiereichem Phosphat gleich bleibt undert sich in der Bilanz nur der Verbrauch an Substrat und an Sauerstoff, welcher der jeweils veränderten Einstellung des P/O Verhältnisses angepaßt ist. Das Schilddrüsenhormon regelt also den Sauerstoffverbrauch dadurch, daß es das P/O Verhältnis, die energetische Ausbeute der Atmungskettenphosphorylierung beeinflußt.

Der Grundumsatz bei experimenteller Hypo- und Hyperthyreose läßt sich an nähernd aus dem P/O Quotienten berechnen, wenn man dabei die Annahme macht, daß ein konstanter Bedarf an arbeitsfähiger Energie d. h. an energiereichen Phosphatbindungen besteht. Bestimmt man den Grundumsatz am lebenden Tier und das P/O Verhältnis in den kurz darauf isolierten Mitochondrien, so kann man theoretisch errechnete und experimentell gefundene Werte miteinander vergleichen (Tab. 29).

Tabelle 29 Vergleich der gemessenen P/O Quotienten mit dem Grundumsatz* (nach [52])

Versuch Nr.	Präparat	Dosis mg/kg Körper- gewicht	Abnahme des gemessenen P/O Quoti- enten in % (Zwischwert)	Grundumsatzsteigerung*	
				gemessen	berechnet aus der Abnahme des P/O Quotienten*
1	L Thyroxin	8.68	-34%	54	51.5
2	L Thyroxin	3.44	-44%	71	78.6
3	L Trijodthyronin	11.4	-26%	41	35
4	L Trijodthyronin	8.4	-56%	125	127
5	L Trijodthyronin	3.34	-36%	69	50.6
6	L Trijodthyronin	3.76	-48%	104	92.4
7	L Trijodthyronin	8.35	-34%	54	52

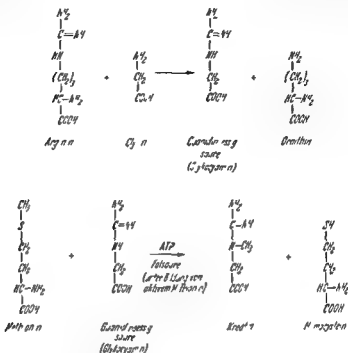
* Die Steigerung des Grundumsatzes (S) wurde als Summe einer konvergierenden geometrischen Reihe berechnet. Das Anfangsglied der Reihe (A_1) ist die prozentuelle Abnahme des P/O Quotienten ($S = (1) \cdot \frac{1}{1 - \frac{1}{100} [A_1]}$). Das P/O Verhältnis der Muskulatur steht bei der

artigen Berechnungen in Annäherung repräsentativ für die Gesamtbilanz des ganzen Organismus. Die prozentuale Abweichung ergibt sich aus dem Vergleich mit den Kontrolltieren.

In letzter Zeit ist festgestellt worden, daß Rattenlebermitochondrien unter dem Einfluß von Thyroxin und Trijodthyronin pathologisch die klassische trübe Schwellung der hyperthyreoten Leber dem Kaliumverlust ein Kaliumanstieg im extracellulären Räume.

Es ist nicht bekannt, an welcher Stelle das Schilddrüsenhormon in die Atmungskettenphosphorylierung eingreift. Man hat seine Wirkung mit der von anderen entkopplenden Substanzen verglichen. Derartige Vergleiche beziehen sich bis heute immer nur auf das P/O Verhältnis, also auf eine Bilanzrechnung, die keine Aussage über den Wirkungsmechanismus erlaubt. Das Schilddrüsenhormon hat die Eigenschaften eines Redoxsystems wie auch die anderen bis jetzt bekannten niedermolekularen Effektoren der Atmungskettenphosphorylierung, das Vitamin K_1 und das Vitamin I. Das Redoxpotential des Schilddrüsenhormons liegt etwa bei +0.7 V (pH 7.0).

das sog. aktive Methionin (S 422), welches eine an das positiv geladene, dreifach substituierte Schwefel (Sulfonium) Ion gebundene Methylgruppe enthält:



Von Adenosintriphosphat kann Kreatin enzymatisch zu Kreatinphosphat phosphoryliert werden (LOUNAN (71)). Bei dieser Reaktion, die reversibel ist, wird Adenosindiphosphat freigesetzt. Das Kreatinphosphat gehört zu den energiereichen Verbindungen ($\Delta F_0 = 11800 \text{ cal/mol}$ bei pH 8,0). Es kann mit Adenosindiphosphat unter Bildung von Kreatin und Adenosintriphosphat rückreagieren, kann jedoch auch in Kreatinin und Phosphat zerfallen (Abb. 30). Kreatin kommt vor allem im Skelettmuskel, daneben in Herzmuskel, Leber, Niere, Hoden, Hirn und Serum vor. Im Blut findet man Konzentrationen von 0,17–0,58 mg%. HOBEMANN, SIMS und PETERS (72) haben den Gesamtkreatin Gehalt des Körpers nach Verteilungsversuchen mit ^{15}N markiertem Kreatin bei einem Erwachsenen (63 kg) zu 115 g angegeben. 44–68% des Muskelkreatins liegen nach Angaben von NEVIN (73) in der Form von Kreatinphosphat vor, entsprechend dem Gleichgewicht mit ADP. CONWAY und HINGERTY (74) fanden 24,4 mol Phosphorkreatin pro kg Rattenmuskel. — Kreatinin findet sich im normalen Serum zu 0,4–1,65 mg%, im Urin zu 1–2 g pro Tag, in geringer Konzentration im Gewebe. — Bei intravenöser Injektion wird es zu fast 100% im Urin wieder gefunden. Bei peroraler Zufuhr verschwinden etwa 20% der zugeführten Menge.

Die tägliche Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin unter Normalbedingungen steht bei fleischloser Diät in einem festen Verhältnis zueinander. Die Kreatinausscheidung beträgt etwa ein Zehntel der Kreatininausscheidung. Sie steht bei fleischloser Kost und Ruhebedingungen, wie HOBEMANN (72) und Mitarbeiter gefunden haben, in proportionalem Verhältnis zur Gesamtkreatinmenge und zur Gesamtmuskelmasse des Organismus und die Ausscheidung schwankt nur innerhalb der Zu- und Abnahme der Gesamtmuskelmasse. BLOCH und SCHONHEIMER (75) wiesen durch

lung an energiereichem Phosphat gleich bleibt ändert sich in der Bilanz nur der Verbrauch an Substrat und an Sauerstoff welcher der jeweils veränderten Einstellung des P/O Verhältnisses angepaßt ist. Das Schilddrüsenhormon regelt also den Sauerstoffverbrauch dadurch daß es das P/O Verhältnis die energetische Ausbeute der Atmungskettenphosphorylierung beeinflußt.

Der Grundumsatz bei experimenteller Hypo- und Hyperthyreose läßt sich annähernd aus dem P/O Quotienten berechnen wenn man dabei die Annahme macht daß ein konstanter Bedarf an arbeitsfähiger Energie d.h. an energiereichen Phosphatbindungen besteht. Bestimmt man den Grundumsatz am lebenden Tier und das P/O Verhältnis in den kurz darauf isolierten Mitochondrien so kann man theoretisch errechnete und experimentell gefundene Werte miteinander vergleichen (Tab. 29).

Tabelle 29 Vergleich der gemessenen P/O Quotienten mit dem Grundumsatz* (nach (52))

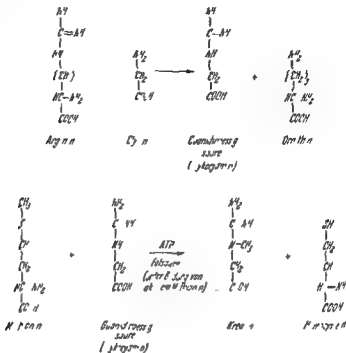
Nr.	Präparat	Dosis mg/kg Körper- gewicht	Grundumsatz		
			(Zweckfell)		des P/O Quotienten*
1	L-Thyroxin	8.68	—34%	54	51.5
2	L-Thyroxin	3.64	—44%	71	78.6
3	L-Trijodthyronin	11.4	—26%	61	35
4	L-Trijodthyronin	8.4	—56%	125	12
5	L-Trijodthyronin	3.34	—36%	69	50.6
6	L-Trijodthyronin	3.76	—48%	104	92.4
7	L-Trijodthyronin	8.35	—34%	54	52

* Die Steigerung des Grundumsatzes (S) wurde als Summe einer konvergierenden geometrischen Reihe berechnet. Das Anfangsglied der Reihe (A_1) ist die prozentuelle Abnahme des P/O Quotienten ($S = (1 - \frac{1}{100} \sum_{i=1}^{\infty} A_i)$). Das P/O Verhältnis der Muskulatur steht bei derartigen Berechnungen in Annäherung repräsentativ für die Gesamtbilanz des ganzen Organismus. Die prozentuale Abweichung ergibt sich aus dem Vergleich mit den Kontrolltieren.

In letzter Zeit ist festgestellt worden daß Rattenlebermitochondrien unter dem Einfluß von Thyroxin und Trijodthyronin in vitro anschwellen (376) und daß Mitochondrien von hyperthyreoten Ratten veränderte Permeabilitätseigenschaften (Kaliumverlust, Wasseraufnahme) aufweisen (377). Der Schwellung entspricht histopathologisch die klassische trübe Schwellung der hyperthyreoten Leber, dem Kaliumverlust ein Kaliumanstieg im extracellulären Räume.

Es ist nicht bekannt an welcher Stelle das Schilddrüsenhormon in die Atmungskettenphosphorylierung eingreift. Man hat seine Wirkung mit der von anderen entkoppelnden Substanzen verglichen. Derartige Vergleichsexperimente beziehen sich bis heute immer nur auf das P/O Verhältnis, also auf eine Bilanzrechnung, die keine Aussage über den Wirkungsmechanismus erlaubt. Das Schilddrüsenhormon hat die Eigenschaften eines Redoxsystems wie auch die anderen bis jetzt bekannten niedermolekularen Faktoren der Atmungskettenphosphorylierung das Vitamin K_1 und das Vitamin F. Das Redoxpotential des Schilddrüsenhormons liegt etwa bei $+0.7\text{ V}$ (pH 7.0).

das sog. aktive Methionin (S 422) welches eine an das positiv geladene dreifach substituierte Schwefel (Sulfonium) Ion gebundene Methylgruppe enthält



Von Adenosintriphosphat kann Kreatinenzymatisch zu Kreatinphosphat phosphoryliert werden (LOHMANN (71)). Bei dieser Reaktion, die reversibel ist, wird Adenosindiphosphat freigesetzt. Das Kreatinphosphat gehört zu den energiereichen Verbindungen ($\Delta F_0 = 11800$ cal/mol bei pH 8,0). Es kann mit Adenosindiphosphat unter Bildung von Kreatin und Adenosintriphosphat rückreagieren, kann jedoch auch in Kreatinin und Phosphat zerfallen (Abb. 30). Kreatin kommt vor allem im Skelettmuskel, daneben in Herzmuskel, Leber, Niere, Hoden, Hirn und Serum vor. Im Blut findet man Konzentrationen von 0,17–0,58 mg%. HOBEMANN, SIMS und PETERS (72) haben den Gesamtkreatin Gehalt des Körpers nach Verteilungsversuchen mit ^{15}N markiertem Kreatin bei einem Erwachsenen (63 kg) zu 115 g angegeben. 41–68% des Muskelkreatins liegen nach Angaben von NEVIN (73) in der Form von Kreatinphosphat vor, entsprechend dem Gleichgewicht mit ADP. CONWAY und HINGENRICH (74) fanden 2,4 mol Phosphorkreatin pro kg Rattenmuskel. — Kreatinin findet sich im normalen Serum zu 0,4–1,65 mg%, im Urin zu 1–2 g pro Tag in geringer Konzentration im Gewebe. — Bei intravenöser Injektion wird es zu fast 100% im Urin wieder gefunden. Bei peroraler Zufuhr verschwinden etwa 20% der zugeführten Menge.

Die tägliche Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin unter Normalbedingungen steht bei fleischloser Diät in einem festen Verhältnis zueinander. Die Kreatininausscheidung beträgt etwa ein Zehntel der Kreatininausscheidung. Sie steht bei fleischloser Kost und Ruhebedingungen, wie HOBEMANN (72) und Mitarbeiter gefunden haben, in proportionalem Verhältnis zur Gesamtkreatinmenge und zur Gesamtmuskelmasse des Organismus und die Ausscheidung schwankt nur innerhalb der Zunahme und Abnahme der Gesamtmuskelmasse. BLOCH und SCHÖNHEIMER (75) wiesen durch

Ein Fermentmangel in der Atmungskette weist, gleich welches Ferment befallen ist, eine weitgehend einheitliche klinische Symptomatik auf, da es in jedem Fall zu einer Insuffizienz der Zellatmung und damit zur energetischen Insuffizienz der Zelle kommt. In erster Linie betroffen werden das Nervensystem, die Kreislauforgane, Haut und Schleimhäute, das Knochenmark und die innersekretorischen Drüsen (vor allem die Nebennierenrinde und die Sexualorgane).

Im Falle akuter Vergiftungen mit Kohlenmonoxyd oder Blausäure, die dem akuten Sauerstoffmangel ähnlich sind, wird ein elektronentransportierendes Ferment akut blockiert. Alle anderen Störungen der Fermente der Atmungskette entstehen bei Mangel an Nicotinsäureamid, Riboflavin, anderer Vitamine oder auch Eisen usw. langsam, und die entsprechenden klinischen Zustände verlaufen chronisch. Dabei werden, unabhängig von der Art der zuerst fehlenden Substanz, die übrigen Kettenglieder früher oder später mitbetroffen, so daß es klinisch symptomatisch prinzipiell gleich ist, an welcher Stelle des Elektronentransportes der Mangel zuerst auftritt, auch fehlen bei Mangelernahrungen häufig von vorneherein mehrere Vitamine und Nahrungsfaktoren gleichzeitig. Werden durch den Mangelzustand die Zellen der Resorptionsorgane geschädigt, dann kommt es zu sekundären Mangelkrankheiten. So kann die fehlende Salzsäurebildung bei Hypovitaminosen von Eisenmangelerscheinungen (hypochromen Anämien) gefolgt sein. Andererseits kommt es auch zu perniziösaähnlichen Bildern. Sekundäre Störung der Synthese oder Resorption von Tetrahydrofolsäure, Citrovorumfaktor, Vitamin B₁₂ oder Intrinsicfaktor mögen dies erklären. Ähnliche Analogien ergeben sich aus den Betrachtungen der Schädigungen des peripheren Nervensystems oder der Schleimhäute. Die Prodromi der Mangelerscheinungen sind außerordentlich ähnlich. Immer stehen Müdigkeit, Verdauungsstörungen, Schlafstörungen und Reizbarkeit, also uncharakteristische Symptome, zunächst im Vordergrund. *Erst im manifesten Stadium der Mangelkrankheit werden die Bilder typisch und gut abgrenzbar.* Dann erst wird die Symptomatik in jedem einzelnen Fall den Grund der Erkrankung erkennen lassen.

Den Symptomen bei Mangel an Fermenten der Atmungskette sind die Substrat- und auch Sauerstoffmangelsymptome, die akut oder chronisch auftreten können, gegenüberzustellen. Akuter Substratmangel findet sich z. B. durch Insulinwirkung, chronischer Substratmangel vor allem im Falle des Vitamin B₁ Mangels und bei verschiedenen Formen von Vergiftungen (z. B. der Arsenvergiftung). Es ist fraglich, ob man die Symptomatik des Substratmangels klinisch von dem Fermentmangel trennen kann, wenn auch der Eindruck besteht, daß bei Substratmangel das periphere Nervensystem sowie Herz und Kreislauf bevorzugt gestört werden. Klinisch sind beim Substratmangel wie beim Fermentmangel die Prodromi atypisch, das manifeste Bild (z. B. die Beri Beri) ist aber gut abgrenzbar.

Die Symptomatik der Regulationsstörungen, der Hypo- und Hyperthyreose, ist bereits im letzten Jahrhundert klinisch abgegrenzt worden. Ihre Pathogenese wird später ausführlich behandelt (S. 167).

Stoffwechsel der Tumoren

Wie jede normale Zelle kann auch die Tumorzelle nur bei kontinuierlicher Zufuhr von Energie leben. Das Besondere der *energieliefernden* Reaktionen der Tumoren wurde von WARBURG (54) 1923 entdeckt. Er fand ihre hohe Glykolyse. Die *energie aufnehmenden* Reaktionen der Tumorzelle sind die chemischen Synthesen und Um-

mangel haben der zum Mangel an Eiweißträgern der Atmungsfermente und damit zum Absinken der Aktivität führt. Dies gilt vor allem für den Mangel an essentiellen Aminosäuren, so führt Tryptophanmangel in der Rattenleber zu einer starken Veränderung der Sauerstoffaufnahme (WILLIAMS und ELVENJEM (62)). Auch bei Unterernährung kann eine Erniedrigung des Grundumsatzes beobachtet werden (S. 78) wenn es hier auch noch nicht als sicher gelten kann daß die Grundumsatzerniedrigung allein durch Eiweißmangel zustande kommt. Als weitere Ursache für einen Fermentmangel kommt ein Mangel an Wirkungsgruppen der Atmungsfermente in Frage. Leitsymptom des Eisenmangels ist zwar der Hämoglobineisenmangel (S. 817) doch scheint es dabei auch zu Cytochromeisenmangel zu kommen. Vielleicht gehen auch die Porphyrinen (S. 787) mit Störungen der Atmungskette einher. Wesentlich wichtiger als der Eisenmangel ist der Mangel gewisser Vitamine (Nicotinamide, Riboflavin, Vitamin K_2 und Vitamin E) die Wirkungsgruppen der Atmungskettenphosphorylierung sind und deren Verringerung oder Ausfall zu typischen Störungen der Zellatmung führt.

Substratmangel kann infolge von gestörten hormonellen Regulationen der Substratzufuhr von Vitaminmangel und von Vergiftungen auftreten. Ein typischer Substratmangel wird durch hohe Insulindosen erzeugt. SCHEUFT und KERR (63) haben beim Menschen zeigen können daß bei einem Blutzucker von 9 mg% (durch Insulin) der Sauerstoffverbrauch von normal 33 cm³ Sauerstoff pro 100 g Hirn und Minute auf 19 cm³ Sauerstoff absinkt. Dem Gehirn fehlt das Kohlenhydrat auf das es allein angewiesen ist die Atmung sinkt infolge Substratmangel. Die klinischen Symptome des hypoglykämischen Schocks der Bewußtseinsverlust und der Krampfanfall sind der gleiche. Ein chronischer Substratmangel stellt sich bei der Beri Beri ein. Hier fehlt das Vitamin B₁ (S. 153) das Aneurin welches ein Teil der Wirkungsgruppe der Aneurinifermente der Carboxylasen ist. Die Carboxylasen katalysieren die Umsetzung der aus der Glucose entstehenden Brenztraubensäure in aktivierte Essigsäure sowie den Abbau der α -Ketoglutarate und liefern dadurch wesentliche Intermediate des Citronensäurezyklus. Bei Aneurinmangel sinkt die Hirnatmung infolge Substratmangel. Als klinisches Symptom treten verschiedene Formen von Krämpfen und Psychosen in Erscheinung. Durch die Unterbrechung des Citronensäurezyklus an der Stelle der α -Ketoglutarate werden auch die Organe geschädigt, die neben Kohlenhydraten auch Fette verwerten können z. B. das Herz. Die Fluoresceinsäure (LÉNÉCQ und PETERS (64) MARTIN (65)) aus der die tödlich wirkende Fluorocitronensäure entsteht und die Arsenite welches die Liponsäure blockiert (PETERS (66) GROSS (67)) vergiften in ähnlicher Weise den Citronensäurezyklus. Auch hier tritt der Substratmangel klinisch an verschiedenen Organen in Erscheinung vor allem am Herzen und am Nervensystem die besonders energiebedürftig sind.

Der Sauerstoffmangel ist prinzipiell wenn auch nicht klinisch symptomatisch dem Substratmangel gleichbedeutend. Dabei ist es gleichgültig ob der Sauerstoff selbst fehlt weil er nicht zur Zelle gelangt (Anämie, Hypoxie, Anoxie, Ischämie) oder ob die Überträger des Sauerstoffs (Hämoglobin bzw. Warburgsches Atmungsferment) durch Kohlenmonoxid oder Blausäure vergiftet sind. Wenn Sauerstoff fehlt stauen sich die Elektronen entlang der Atmungskette. Die Brennstoffe können nicht mehr oxidiert. Energie kann nicht mehr freigesetzt werden. Die Redoxsysteme in der Zell-Membran reduziert. So führen pulmonale oder circulatorische Störungen ebenso wie Vergiftungen oder Hämoglobinmangel letzten Endes zum gleichen Mechanismus der zellulären Erstreckung.

gegenüber und berechnet die Energieausbeute, so findet man, daß beide Zelltypen etwa die gleiche Größenordnung an nutzbarer Energie (ATP) produzieren können (54). Die beiden Zelltypen unterscheiden sich also durch die verschiedene Form der Energieproduktion. Die normale Zelle gewinnt den größten Teil der benötigten Energie durch die Atmung, die Krebszelle verwendet weitgehend die Glykolyse dementsprechend setzt die Krebszelle wesentlich mehr Zucker in der Zeiteinheit um

Das glykolysierende Tumorgewebe unterscheidet sich von dem normalen, atmenden Gewebe in den Endprodukten der energierzeugenden Stoffwechselorgane. Bei der Atmung sind Kohlendioxyd und Wasser die Endprodukte, bei der Glykolyse Milchsäure bzw. Brenztraubensäure. Klinisch wird gelegentlich beobachtet, daß der Harn bei Diabetes zuckerfrei wird, wenn ein Carcinom entstanden ist, vermutlich weil das Carcinom den Überschußzucker verbraucht. C und C. Cost (83) konnten bei einem Patienten mit Unterarmsarkom den hohen Glucoseverbrauch und die Milchsäureproduktion nachweisen. Sie verglichen die Glucose- und Milchsäurekonzentration in den abführenden Venen des sarkomerkranken Unterarms mit der in den entsprechenden Venen des gesunden Armes. WARBURG (54) hat später durch Messung der Milchsäurekonzentration in den zu und abführenden Gefäßen von Tumoren die Milchsäureproduktion ebenfalls *in vivo* demonstrieren können. Die Milchsäureproduktion beeinträchtigt die Pufferkapazität der Gewebe. Es kommt daher, wenn die Säureproduktion des Körpers zu groß geworden ist, zu einer *Acidose*.

Die energieaufnehmenden Reaktionen der Tumorzelle sind die Reaktionen des Wachstums. Man kann sie einteilen in die Synthesen (Eiweißkörper, Nucleinsäuren, Lipide, Polysaccharide) einerseits und in die mit der Physiologie der Zellteilung verbundenen Vorgänge andererseits. Man unterscheidet zwischen geordnetem und ungeordnetem Wachstum. Embryonale und regenerierende Zellen wachsen vollkommen geordnet, Tumorzellen dagegen ungeordnet und unkontrolliert. Vergleicht man die chemische Zusammensetzung, die synthetischen und energieliefernden Prozesse von Tumorgewebe und normalem Gewebe, so findet man bis heute keine qualitativen, nur quantitativen Unterschiede bezüglich der energieliefernden Reaktionen. WARBURG (84) hat daher angenommen, daß ein Mechanismus, der mit dem Vorherrschen der Sauerstoffatmung zusammenhängt, das Wachstum kontrolliert. Wenn die Atmung geschädigt wird, können offenbar Verhältnisse eintreten, die zu einem Verlust der Kontrolle über das Wachstumsvermögen, das eine Zelle als „ontogenetisches Erbe“ in sich trägt, führen. WARBURG ist der Ansicht (54), daß eine Krebszelle in zwei Phasen aus einer normalen Körperzelle entsteht.

In der ersten Phase wird die Atmung normaler Körperzellen durch das krebserzeugende Agens irreversibel geschädigt. Daß gewisse Atmungsgifte (Röntgenstrahlen, Teer, Arsen, mechanische Reize, Urethan, Farbstoffe usw. (Tab. 32 und 33)) carcinogen sein können, ist bekannt. Oben wurde auseinandergesetzt, daß chronischer Sauerstoffmangel ebenfalls die Atmung schädigt. GOLDBLATT und CAMERON (85) fanden, daß bei chronischem Sauerstoffmangel in Gewebeskulturen Krebszellen entstehen. Aus Embryonen entwickeln sich bereits bei kurzem Sauerstoffmangel Teratome (86).

Die einmalige Atmungsschädigung ist nach WARBURG irreversibel. Die Schädigung hat für die Zelle eine Verkleinerung der Atmungskapazität zur Folge. Wenn diese Hypothese richtig sein soll, dann muß die irreversible Schädigung der Atmung, unabhängig vom Zellkern, auf die Tochtergenerationen über die Zellteilung hinweg über

Man kann akute und chronische Schäden der Atmungskettenphosphorylierung unterscheiden (über die Bedeutung des Hyper- und Hypothyreoidismus in diesem Zusammenhang siehe S. 175). Wesentlich ist, daß ein Mangel an energiereichen Verbindungen immer auf die Funktion der Atmungskettenphosphorylierung rückwirkt, weil dieser Prozeß an die komplizierte mitochondriale Struktur gebunden ist, deren Erhaltung selbst Energie erfordert. So sind neben den Entkopplungsgiften auch Sauerstoffmangel, Substratmangel, Fermentmangel usw. Ursachen für Störungen der Atmungskettenphosphorylierung. Auf alle Schädigungen reagieren die Zellen zunächst mit vermehrter Glykolyse. Übersteigt die Größe der Schädigung eine Schwelle, so wirkt sie tödlich trotz der Glykolyse in der Zelle. Es kommt zur Zellnekrose und den bekannten anatomischen Folgen. Ist die Schädigung zu schwach, um tödlich zu wirken, dann kann sich die Zelle anpassen. Diese Anpassung kann zu II zur Verletzung von Geweben führen. Schließlich scheint es noch eine andere Folge des Zellschadens zu geben. WANNING (54) schrieb 1927: „Jede chronische Schädigung, die nicht stark genug ist, um Zellen zu töten, macht Krebs.“ WANNING (54) ist heute der Ansicht, daß die irreversible Schädigung der Atmung normaler Zellen die Ursache des Krebses sei (S. 116).

Symptome der gestörten Zellatmung

Schädigung der Zellatmung führt zur Glykolyse und damit zu weitgehenden Veränderungen des zellulären Gleichgewichtes. Die Zelle scheidet die Endprodukte der Glykolyse, die Brenztraubensäure und die Milchsäure aus. Kleine Mengen werden von anderen Organen des Körpers verbrannt, so daß die Serumkonzentrationen beider Säuren (normal Brenztraubensäure 100 mg %, Milchsäure 8 mg %) nicht verändert sind. Ist jedoch der geschädigte Zellbezirk zu groß, dann reicht die Kapazität der anderen Organe nicht mehr aus, die Säuren zu verbrennen, und die Serumkonzentration von Brenztraubensäure und Milchsäure steigt an. Zugleich ändert sich in dem geschädigten Zellbezirk das lokale pH. Beide Säuren nehmen auch die Pufferkapazität des extracellulären Raumes und des Blutes in Anspruch, so daß schließlich Symptome der Acidose auftreten können. Die Größe der Ausscheidung von Brenztraubensäure und Milchsäure eines Gewebes hängt von der Glykolysefähigkeit der betroffenen Gewebe ab (Tab. 30). Am stärksten macht sich die Brenztraubensäure- und Milchsäureproduktion bemerkbar, wenn im Rahmen einer den gesamten Körper betreffenden Störung der Zellatmung jedes Organ dazu beiträgt, wie bei der Beri-Beri, der Hyperthyreose, den Vergiftungen durch Schlafmittel und Gase und den Sauerstoffmangelzuständen infolge Anämie oder schwerer pulmonaler oder kardialer Dekompensation.

Eng mit der Glykolyse verbunden ist die Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase, die vor allem an der Bildung von NADPH beteiligt ist. NADPH wird in Anspruch genommen. BREYER (70) hat gezeigt, daß eine Kreatinurie mit dem Glykogenschwund parallel geht. Kreatin wird in zwei Stufen im tierischen Körper synthetisiert. Zunächst entsteht aus Glycin und Arginin in der Niere durch Transamidierung Glykoxyamin (Guanidinoxysäure) unter Freisetzung von Ornithin. Glykoxyamin wird methyliert. Als Methylendonator fungiert Methionin (oder auch Cholin usw.), dessen schwach gebundene Methylgruppe durch Transmethylierung auf Methylacceptoren übertragen werden kann. Die Reaktion benötigt ATP als Reaktionspartner und Folsäure als Cofaktor. Ein Zwischenglied der Reaktion ist

WIELAND (13) stellte 1912 eine Theorie der biologischen Oxydation auf, die besagt daß das Wesen der biologischen Oxydation in der Abspaltung von Wasserstoff aus den Substraten des Stoffwechsels besteht. Freier Wasserstoff ist jedoch im Gewebe nicht nachzuweisen. Daher forderte Wieland einen Wasserstoffacceptor. Im Experiment gelang es ihm unter Abschluß von Sauerstoff verschiedenen Oxydationssubstraten Wasserstoff mit Hilfe von künstlichen Wasserstoffacceptoren (Chinon oder Methylenblau) zu entziehen. Der natürliche Wasserstoffacceptor blieb zunächst unbekannt. Seit der Entdeckung von WARBURG und CHRISTIAN weiß man daß das Nicotinsäureamid einer der natürlichen Wasserstoffacceptoren der biologischen Oxydation ist. Neben einem Wasserstoffacceptor forderte WIELAND ein auswählendes Ferment indem er sagte: Die Zelle ist kein Ofen in dem alles wahllos verbrannt wird. Das auswählende Ferment bezeichnet man als das Apoferment der Dehydrogenase. Es ist spezifisch auf ein Stoffwechselsubstrat eingestellt. Auf der Oberfläche des Apoferments tauschen Coferment und Substrat ihren Wasserstoff aus. Mit Hilfe der Methylenblau Methode hat vor allem die Schule von THUMBERG (92) in den zwanziger Jahren eine große Anzahl substratspezifischer Dehydrogenasen gefunden.

Die Apofermente sind soweit bis heute bekannt reine Eiweißkörper. Sie konnten zum Teil kristallin dargestellt werden (Tab. 34). Eine vollständige Bausteinanalyse ist bisher nur beim oxydierenden Gärungsferment durchgeführt worden (Tab. 35).

Tabelle 34. Kristallisierte Pyridinfermente (nach (5))

Name	Molekulargewicht (annähernd)	Wechselzahl bei 38° pro Minute	Coferment	Substrat
Glycerinaldehyd 3-phosphatdehydrogenase (= Triosephosphatdehydrogenase)	100 000	10 000	DPN+	D-Glycerinaldehyd 3-phosphat
Milchsauredehydrogenase	100 000	73 000	DPN+	L-(+)-Milchsaure
α-Glycerinphosphatdehydrogenase	100 000	140 000	DPN+	α-Glycerinphosphat
Alkoholdehydrogenase	73 000	17 000	DPN+	Athylalkohol
Glutaminsauredehydrogenase	1 000 000	?	DPN+ oder TPN+	Vitamin B ₆ Glutaminsaure

Es enthält Tryptophan, das auch bei anderen Dehydrogenasen (Milchsauredehydrogenase sowie der Glycerinphosphatdehydrogenase) gefunden worden ist (94). Bei einer Tryptophanmangelernährung kommt es in der Bilanz zur Abnahme der Gesamtsauerstoffaufnahme (WILLIAMS und ELVEHJEM) (62). Über den Umsatz der Apofermente lassen sich keine genauen Angaben machen.

Die Pyridincofermente gehören zu der Klasse der Nucleotide. Man kennt drei verschiedene Formen (Abb. 31) (27): Diphosphorpyridinnucleotid (DPN), Triphosphorpyridinnucleotid (TPN) und Nicotinamide-Adenine-Dinucleotid (NAD). Die Nucleotide sind die Bausteine der Nucleinsäuren.

Isotopenexperimente nach daß alles Kreatinin im Urin letztlich aus Kreatin stammt und daß der Kreatinumsatz der Kreatininausscheidung äquivalent außerordentlich konstant und unabhängig vom zugefütterten Kreatin ist. Während die Kreatininausscheidung auch bei körperlichen Belastungen, Muskelarbeit und Krankheit in Abhängigkeit von der gesamten Muskelmasse sehr konstant ist, schwankt die Kreatininausscheidung beträchtlich. Im Wachstum findet man eine physiologische Kreatininausscheidung. Die Frau scheidet ebenfalls regelmäßig kleine Mengen Kreatin aus, der Mann jedoch nicht. Die direkte Entstehung von Kreatinin aus Kreatin *in vitro* wurde zwar nachgewiesen, doch scheint der Reaktion keine besondere biologische Bedeutung zuzukommen. Die Entstehung von Kreatinin aus Kreatin *in vivo* setzt die Bildung von Kreatinphosphat voraus, das wie LUNDQVIST (76) sowie BONSOOK und DUBOFF (77) nachgewiesen haben, unter physiologischen Bedingungen *in vitro* in anorganisches Phosphat und Kreatinin zerfallen kann. Über die physiologischen Entstehungsbedingungen von Kreatinin aus Kreatinphosphat (Beteiligung eines Enzyms?) sowie die Bedeutung der Reaktion für den cellularen Stoffwechsel des Muskels weiß man nichts. Da die Kreatininbildung unabhängig von Arbeit und körperlicher Belastung ist, kann sie nicht mit der Muskelkontraktion an sich zu tun haben. Andererseits ist die Kreatininbildung proportional der Gesamtmuskelmasse, die etwa 50% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht.

Ist die Atmung nicht ausreichend, so greift die Zelle auf die Reservesubstanzen Glykogen und Kreatinphosphat zurück. Das Kreatinphosphat wird zu Kreatin abgebaut, das freie Kreatin über die Blutbahn durch die Niere ausgeschieden (Abb. 30).

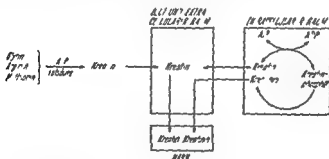


Abb. 30 Schematische Darstellung des Kreatinstoffwechsels

So tritt die Kreatinurie bei einer Fülle von pathologischen Zuständen auf, die alle im wesentlichen auf eine lokal oder generalisierte Schädigung der Atmungskettenphosphorylierung beruhen (z. B. Infektionen, Vergiftungen usw.).

Im Grundumsatz werden nur generalisierte Erkrankungen der Zellatmung sichtbar. Auch sie sind nur dann meßbar, wenn es trotz der Symptomatik der betreffenden Krankheit gelingt, den Grundumsatz unter tatsächlichen Ruhebedingungen zu messen. Mit Ausnahme der Schilddrüsenerkrankungen ist eine Senkung des Grundumsatzes gewöhnlich das Symptom eines Substrat- oder Fermentmangels oder einer Vergiftung der Atmungskette.

ausscheidung auch bei körperlichen Belastungen Muskelarbeit und Krankheit in

der Mann jedoch nicht. Die direkte Entstehung von Kreatinin aus Kreatin *in vitro* wurde zwar nachgewiesen, doch scheint der Reaktion keine besondere biologische Bedeutung zuzukommen. Die Entstehung von Kreatinin aus Kreatin *in vivo* setzt die Bildung von Kreatinphosphat voraus, das wie LUNDQUIST (76) sowie BONDROOK

Enzyms⁷⁾ sowie die Bedeutung der Reaktion für den zellulären Stoffwechsel des Muskels weiß man nichts. Da die Kreatininbildung unabhängig von Arbeit und körperlicher Belastung ist, kann sie nicht mit der Muskelkontraktion an sich zu tun haben. Andererseits ist die Kreatininbildung proportional der Gesamtmuskelmasse, die etwa 50% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht.

Ist die Atmung nicht ausreichend, so greift die Zelle auf die Reservestoffen Glykogen und Kreatinphosphat zurück. Das Kreatinphosphat wird zu Kreatin abgebaut, das freie Kreatin über die Blutbahn durch die Niere ausgeschieden (Abb. 30).

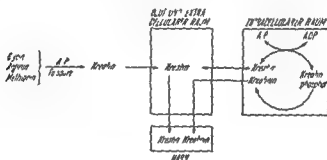


Abb. 30 Schematische Darstellung des Kreatinstoffwechsels

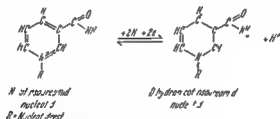
So tritt die Kreatinurie bei einer Fülle von pathologischen Zuständen auf, die alle im wesentlichen auf eine lokale oder generalisierte Schädigung der Atmungskettenphosphorylierung oder auf ihre intermittierende Insuffizienz im Körper zurückzuführen sind (Vitamin B₁-Mangel, Vitamin B₁₂-Mangel, Hyperthyreose, Hunger, Diabetes nach Entkoppelungsgiften (Dinitrophenol), Urethan, Schlafmittel, Monobromessigsäurevergiftungen usw.).

Im Grundumsatz werden nur generalisierte Erkrankungen der Zellatmung sichtbar. Auch sie sind nur dann meßbar, wenn es trotz der Symptomatik der betreffenden Krankheit gelingt, den Grundumsatz unter tatsächlichen Ruhebedingungen zu messen. Mit Ausnahme der Schilddrüsenerkrankungen ist eine Senkung des Grundumsatzes gewöhnlich das Symptom eines Substrat- oder Fermentmangels oder einer Vergiftung der Atmungskette.

(100) Sie finden in den Organen des Hundes im Durchschnitt folgende Konzentrationen pro Gramm Frischgewicht Leber 153 γ , Nierenrinde 95 γ , Skelettmuskulatur 71 γ , ausgedrückt als Nicotinsäureamid. LANG (101) gibt für den Gehalt an Coferment (DPN und TPN) pro Gramm Frischgewicht folgende Daten Muskel 280 γ , Leber 245 γ , Niere 200 γ , Herz 190 γ , Hirn verschiedener Tierarten 100–130 γ . Das Vitamin liegt also im Gewebe fast vollständig in der funktionell aktiv gebundenen Form vor. Es wird im Körper nicht gestapelt.

Das Vitamin, d. h. die freie Säure und das Amid werden nur zu geringen Teilen unverändert durch den Harn ausgeschieden, etwa 10–30% erscheinen in der Form der methylierten Verbindung und die gleiche Menge in der Form des 6 Pyridonderivates Nicotinursäure tritt im Harn nur nach Einnahme größerer Vitaminmengen auf. CAYEY und CODY (102) fanden bei einer täglichen Zufuhr von 12,7 mg Nicotinsäureamid in der Nahrung bei 22 Normalpersonen 2,5–12,2 mg des N-Methylnicotinsäureamids pro Tag im Harn. Wie PERLZWEIG und Mitarbeiter (103) angeben, stieg nach einer Testdosis von 500 mg Nicotinsäureamid per os bei sechs Personen die Ausscheidung des methylierten Derivats auf 39–113 γ pro cm³ Harn an. Die gleichen Autoren stellten fest, daß bei oraler Gabe von 5 g D,L-Tryptophan die Tagesmenge von N-Methylnicotinsäureamid im Harn von 5,4 mg auf 103 mg ansteigt (104). Vom 6 Pyridonderivat werden vom Menschen normalerweise 2,5–12 mg pro Tag ausgeschieden. Die Menge steigt nach Testdosen von 600–900 mg Nicotinsäureamid auf 100 mg an.

Die Funktion des Vitamins ist durch seine Pyridinstruktur bedingt. Der 5 wertige Stickstoff des Pyridiniumringes in den Pyridincofermenten kann durch Aufnahme von Wasserstoff chemisch zum 3 wertigen Stickstoff reduziert werden. Diese Reaktion ist reversibel.



Im Stoffwechsel wird die Reduktion und Oxydation des Ringes durch Enzyme katalysiert. Hierbei wird die Wirkungsgruppe des Cofermentes an ein Apoferment (Dehydrogenase) gebunden, auf dessen Oberfläche sie mit dem spezifischen Substrat unter Austausch von Wasserstoff reagiert. Das Substrat wird oxydiert, die Wirkungsgruppe reduziert oder umgekehrt. So wird bei der Glykolyse das D-Glycerinaldehyd-3-phosphat nach Anlagerung von anorganischem Phosphat mit Hilfe der spezifischen Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase durch ein Pyridincoferment zu 1,3-Diphosphor-D-glycerinsäure oxydiert.



Die Cofermente werden enzymatisch reoxydiert. Der Wasserstoff wird entweder mit Hilfe einer spezifischen Dehydrogenase wieder von einem Stoffwechselsubstrat übernommen, z. B. Brenztraubensäure unter Bildung von Milchsäure.



lagerungen, die ihr Wachstum ermöglichen. Sie sind komplex und biochemisch noch schwer zu übersehen. Das Kernproblem des Wachstums ist das Problem der Formbildung, zu dessen Lösung bis heute kein Weg gefunden werden konnte.

Wie in allen Körperzellen findet man auch in den Krebszellen die beiden energie liefernden Prozesse, *Atmung* und *Garung*, nebeneinander. Ihre quantitativen Größen konnten in den letzten Jahren an reinem Tumormaterial, den von LOEWENTHAL und JAHN (78) entdeckten Asciteskrebszellen, die von LÉVINE (79) als Versuchsobjekt in die Krebsforschung eingeführt wurden, gemessen werden. Diese Zellen haben alle Eigenschaften einer extrem entdifferenzierten, äußerst malignen Krebszelle. Sie lassen sich in der Bauchhöhle von Mäusen züchten und frei von normalen Körperzellen als Reinkultur gewinnen. Man findet in den Asciteskrebszellen wie in den normalen Körperzellen alle Fermente der Atmungskette (CHANCE (80)). LINDBERG und ERNSTER (81) haben die Größe der Atmungskettenphosphorylierung von Asciteskrebszellen Mitochondrien bestimmt. Sie fanden P/O Verhältnisse von 2,0 (Substrat Malat). CHANCE und HESS (61) konnten wahrscheinlich machen, daß die Atmungskettenphosphorylierung unversehrter Ascitestumorzellen sich wie in der normalen Körperzelle durch Dicumaryl entkoppeln läßt.

Der Substratcyclus (Citronensäurecyclus) ist in den Krebszellen in der gleichen Weise wie in den normalen Zellen angelegt. Die Regulation der Atmung intakter Ascitestumorzellen durch das ATP System zeigt keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber den an Mitochondrien normaler Zellen gefundenen Verhältnisse (61).

Vergleicht man den Umsatz der Zellatmung von Asciteskrebszellen, gemessen am Sauerstoffverbrauch, mit dem Umsatz normaler Zellen, so zeigen sich erhebliche Unterschiede. In Tabelle 30 sind die Daten verschiedener Gewebe zusammengestellt. Neben den Q Werten des Sauerstoffverbrauches sind, auf der Grundlage eines P/O Verhältnisses von 3,0, die Ausbeuten an energiereichem Phosphat (ATP) angegeben. Der Umsatz der Atmung und damit die Ausbeute an nutzbarer Energie sind gegenüber den normalen Zellen um 50% erniedrigt. Man findet also keine qualitativen, wohl aber quantitative Unterschiede in der Zellatmung normaler und krebsiger Zellen.

Als WARBURG (54) 1923 die hohe Glykolyse der Tumorzellen entdeckte, wußte man noch nichts von den Fermenten und Einzelreaktionen der Glykolyse. Inzwischen sind in den dreißiger Jahren die einzelnen Reaktionen bekannt und die Glykolysefermente entdeckt und kristallisiert worden. Man hat keinen Unterschied zwischen den Fermenten normaler Zellen und Krebszellen gefunden. WARBURG (82) konnte zeigen, daß kristallisierte Glykolysefermente vom Muskel und von Tumoren in ihren kinetischen Eigenschaften vollkommen übereinstimmen. Es ist also sicher, daß die Zuckerspaltung in den Krebszellen von den gleichen Fermenten katalysiert wird, wie in den normalen Körperzellen. Vergleicht man jedoch die glykolytischen Umsätze von Krebs und normalen Körperzellen, wie sie auf Tabelle 30 zusammengestellt sind, so findet man wie bei den Atmungsumsätzen, erhebliche Unterschiede. (Die ATP Ausbeute ist zum Vergleich angegeben.) Bei der Glykolyse der Tumorzelle wird 60mal mehr als bei der Glykolyse der normalen Körperzelle (Leber und Niere) und mehr als doppelt soviel wie bei den embryonalen Zellen umgesetzt.

Vergleicht man die Ausbeuten von Glykolyse und Atmung miteinander, so zeigt sich, daß die Atmung mit geringem Substratverbrauch große Energiemengen freimachen kann (38—42 mol ATP pro mol Glucose), die Glykolyse bei gleichem Substratverbrauch wesentlich weniger (2 mol ATP pro mol Glucose) (S. 104). Stellt man nun die Atmungs- und Glykolysewerte von normalen und krebsigen Zellen einander

Untersuchungen durch italienische Kliniker am Ende des 18. Jahrhunderts ergaben den Zusammenhang der Erkrankung mit bestimmten Ernährungsbedingungen. LOMBROSO erkannte eine Beziehung der Pellagra zum Mais. Bis in die jüngste Zeit gehörte die Pellagra zu den verbreitetsten Krankheiten, obwohl sie bereits in den vergangenen Jahrhunderten durch diätetische Maßnahmen behandelt und einigermaßen beherrscht werden konnte.

Im Jahre 1912 isolierte FUNK (106) bei seinen Arbeiten über die Beri-Beri aus Hefe das Nicotinsäureamid ohne dessen Zusammenhang mit der Pellagra zu erkennen. Er stellte jedoch drei Jahre später die Theorie auf, daß die Pellagra eine Mangelkrankung sei. Erst die Arbeiten von GOLDBERGER (107) über den PP-Faktor (pellagra preventing factor) führten schließlich zu der Einordnung der Pellagra in die Gruppe der Avitaminosen. ELVEHJEM (108) erbrachte 1937 den Nachweis, daß die Hunde (black tongue) und Rattenpellagra durch Zufuhr von Nicotinsäureamid geheilt werden kann. FOUTS (109), SPIES (110), FRONTALI (111) und andere Autoren berichteten über die erfolgreiche Behandlung der Menschenpellagra durch Nicotinsäureamid. Damit wurde das bereits 1867 durch HUMPHR (112) chemisch dargestellte Nicotinsäureamid als Vitamin charakterisiert. Die Stoffwechselfunktion des Vitamins entdeckten WARBLER und CHRISTIAN 1932 (33) (S. 122).

Nachdem die Funktion des Vitamins geklärt und andererseits die einwandfreie tierexperimentelle Erzeugung der Avitaminose durch Fortlassen von Niacin aus der Nahrung gelungen war, konnte die Frage nach dem Entstehungsmechanismus der klinischen Symptomatik der Avitaminose gestellt werden. Das klinische Bild der Pellagra ist pathogenetisch von einer Störung enzymatischer Zellfunktionen her zu leiten. HANDLER (113) hat durch tierexperimentelle Untersuchungen das Problem zu lösen versucht. Der Handlersche Hund erkrankt durch typische Nicotinsäuremangelkrankheit an Pellagra. Einige Wochen nach Beginn der Diät tritt eine schwarze Zunge mit Veränderungen der buccalen Mucosa des Gaumens und des Zungengrundes auf. Die Schleimhaut rotet sich, schwillt an und ulceriert. Auf den zentralen Zungenpartien kommt es zu schwarzen Pigmentationen. Schließlich ist die Schleimhaut der Speiseröhre und des gesamten Magendarmtraktes an den Veränderungen beteiligt. Es treten Nervenstörungen auf. Die Untersuchung des Blutes ergibt Acidose, Ansteigen der Gesamtserumproteine, Abfall der Leucocyten und Auftreten einer Anämie. Der Hund stirbt in diesem Stadium (erste Phase) an den Folgen der Austrocknung. Durch Zufuhr von Nicotinsäureamid kann das Krankheitsbild prompt geheilt werden.

Angeregt durch die Beobachtungen der stark hervortretenden Austrocknung untersuchte HANDLER den Einfluß von Salzlösungen auf diesen Zustand und fand, daß Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung sämtliche Symptome auch ohne Zufuhr von Nicotinsäureamid rückgängig machen können. Wird aber neben den Infusionen die Mangelkrankheit fortgesetzt, so stirbt der Hund bei zunehmender Schwäche, Gewichtsabfall und Paralyse nach einigen Monaten im Atemstillstand. Auch diese zweite Phase des Krankheitsbildes kann durch die Zufuhr des Vitamins noch beseitigt werden. Vielleicht wird durch die Salzlösung ein erstes Mangelsymptom durch Substitution einer besonderen Stoffwechselfunktion des Vitamins überwunden, bis schließlich andere Mangelerkrankungen überwiegen, die den Exitus letalis herbeiführen. In der ersten Phase ist der Cofermentgehalt der Muskulatur, Erythrocyten und anderen Geweben nicht wesentlich verändert. Lediglich die Leber zeigt eine geringgradige Abnahme. In der zweiten Phase kommt es dann zu einem starken Absinken des Gehaltes an Pyridincofermenten in den Erythrocyten.

tragen werden können die Mitochondrien müssen autonom sein. Es liegen heute Untersuchungen vor die diese Auffassung möglich erscheinen lassen (DARLING 1937 (87)).

In der zweiten Phase der Krebsentstehung kommt es nach WARBURG (54) zu einer Zellgenerationen erfordernden Adaption an ein Zelleben unter Bedingungen der irreversibel geschädigten Atmung. Die Adaption besteht in dem Anstieg der Glykolyse die BLANK (88) beobachtet hat. Er fand daß die Glykolyse von Buttersäuretumoren bei Ratten in 200 Tagen allmählich auf den Maximalwert ansteigt. Die auf Grund der geschädigten Atmung fehlende Energie wird durch die verstrickte Glykolyse gebildet. Die Adaptionszeit ist die Latenzzeit zwischen der ersten Schädigung der Atmung und dem tatsächlichen Auftreten eines maligne wachsenden Krebses. Sie ist beim Menschen soweit man bis heute weiß außerordentlich lang. WARBURG (54) vermutet daß der Grund der langen Adaptionszeit in der außerordentlich niedrigen normalen Gärung gesunder Menschenzellen zu suchen ist. Der Grund der hochgradigen Entdifferenzierung von Tumorzellen ist unbekannt. Die Forschung wird im einzelnen noch weiter zeigen müssen wie weit diese Vorstellungen über die Krebsentstehung zutreffen.

Zwischen dem Tumorgewebe und dem Wirtsorganismus kommt es zu zahlreichen Wechselwirkungen. Der Tumor entzieht dem Wirtorganismus neben vielen Wachstumsfaktoren und Elektrolyten Zucker und Aminosäuren. Andererseits gibt er die Endprodukte der Glykolyse an das Blut ab. Ist der Tumor groß genug dann können die Endprodukte der Glykolyse die Brenztraubensäure und die Milchsäure im Blute vermehrt gefunden werden. Die Wechselwirkungen betreffen auch hochmolekulare Stoffe. So ist seit langem bekannt daß Veränderungen von Enzymkonzentrationen in Organen und vor allem im Serum zu beobachten sind wenn irgendwo im Organismus ein Tumor wächst. Von praktischer Bedeutung ist das Verhalten der sauren Phosphatase bei metastasierenden Prostatacarcinomen. WARBURG (33) hat 1943 eine Vermehrung von Gärungsfermenten im Serum tumorkrankter Ratten beobachtet. Im fortgeschrittenen Stadium wurde bei Patienten mit Prostatakrebs ebenfalls ein

ist bis heute nicht bekannt geworden

Physiologie und Klinik der Pyridinfermente

Physiologie des Nicotinsäureamids und seiner Fermente

Im Jahre 1901 entdeckten HARDEY und YOUNG (91) das Coferment der Gärung (Coferment I). Bei ihren Studien über die Oxydation von Glucose 6-phosphat fanden WARBURG und CHRISTIAN (33) ein ähnliches Coferment (Coferment II). Sie konnten nachweisen daß die Wirkungsgruppe dieses Coferments das Amid der Nicotinsäure ist und entdeckten schließlich daß der Harden Youngsche Faktor die gleiche Wirkungsgruppe enthält. Nicotinsäureamid kann durch partielle Hydrierung Wasserstoff aufnehmen und durch Dehydrierung wieder abgeben. Darauf beruht die Funktion dieser Wirkungsgruppe im Stoffwechsel.

Die *menschliche Pellagra* ahnelt in vieler Hinsicht der *Hundepellagra*. Die Cofermentkonzentrationen in der Muskulatur und im Blute sind stark herabgesetzt entsprechend dem Stadium der Erkrankung. Über Veränderungen des Salz- und Wasserhaushaltes liegen keine besonderen Erfahrungen vor. Ob man die Schleimhautveränderungen einer Nebennierenstörung unterordnen kann, ist fraglich, wenn auch die Verwandtschaft des Bildes mit dem Morbus Addison darauf hinweist.

Verschiedene Autoren haben die Symptome des *zentralen Nervensystems* auf eine begleitende Beri-Beri zurückführen wollen. Die Symptome lassen sich gewöhnlich aber nicht durch Aneurin, sondern durch Niacin beseitigen. JOLLIFF und seine Mitarbeiter (116) sind der Ansicht, daß die Pellagra Encephalopathie sich aus dem Prodromi so schnell und akut entwickeln kann, daß Haut- und Schleimhautsymptome wegen des schnell eintretenden tödlichen Endes nicht mehr zur Ausbildung kommen. Bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Pyridinintermenten und Hirnstoffwechsel muß berücksichtigt werden, daß das Gehirn eine hochkonzentrierte Nucleosidase enthält, die auf einen hohen Cofermentumsatz hindeutet, und daß das alleinige Substrat Glucose ist, deren Oxydation einen besonders hohen Bedarf an Pyridincofermenten aufweist. Besonders wesentlich ist aber der Befund, daß das Gehirn gegenüber Sauerstoffentzug sehr empfindlich ist, also stark von einer vollgeordneten Zellatmung abhängt. STRLGHOLD (117) betont gerade diese Zusammenhänge, indem er den Mangel an Vitamin den Hypoxydosen unterordnet. Warum die Pellagra das Hirn schädigt, die Beri-Beri jedoch vor allem periphere neurologische Schäden setzt, ist nicht klar. Offenbar macht sich der mangelnde Abbau der Brenztraubensäure und α -Ketoglutar-säure bei der menschlichen Beri-Beri im Hirn nicht so ausdrücklich bemerkbar.

Der *Herzmuskel* ist ein empfindlicher Indikator für eine normale Nicotinsäurezufuhr. Er benötigt zu normaler Funktion hohe Cofermentkonzentration. Am geschädigten Kaninchenherzmuskel zeigen kleine Gaben von Nicotinsäure bereits Besserung der Herzleistung und des EKG (CALDER (118)). Die EKG-Veränderungen bei menschlicher Pellagra (S. 134) bringen die mangelnde energetische Versorgung des Herzmuskels zum Ausdruck. Die Form der EKG-Veränderungen zeigt eine Ähnlichkeit mit dem Bilde beim Morbus Addison und unterstützt die Hypothese, daß bei der Pellagra eine Nebennierenstörung auftritt.

Nicotinsäureamidmangel zeigt sich an der Leber erst im fortgeschrittenen Stadium anatomisch als Verfettung und biochemisch durch Absinken des Cofermentgehaltes. Der Leberschaden führt zu Ausscheidung von Coproporphyrin III im Harn. Die Ausscheidung dieses Pigmentes wird bei der menschlichen Pellagra besonders nach der Auffassung von SPIES (119) als diagnostische *conditio sine qua non* angesehen. Sie tritt jedoch erst dann hervor, wenn der Leberschaden manifest ist. Die Ausscheidung wird fast regelmäßig beobachtet, wenn Alkoholmißbrauch zur Pellagra hinzukommt. Im allgemeinen findet man das Pigment bei vielen Leberstörungen, sei es bei primären Leberschaden oder sekundären Affektionen bei Grundumsatzerhöhungen, Magendarmstörungen, Infektionen, Unterernährung usw. Daher ist die Ausscheidung des Pigmentes für die Pellagra nicht pathognomonisch.

Über die Pathogenese der pellagrosen Hautveränderung ist man nicht informiert. Hautreize durch Sonnen- oder Röntgenstrahlen, auch durch Hitze, können ihr Auftreten beschleunigen. In gleicher Weise begünstigt das Sonnenlicht auch die Manifestation der anderen Symptome der Erkrankung, wie Erbrechen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe oder psychotische Erscheinungen. Besondere Beziehungen der Sonnenbestrahlung zum Porphyrinstoffwechsel, die früher als Ursache der Pellagradermatose

Tabell 30 Iminosäurenzusammensetzung der kristallisierten Glycerinaldehyd 3-phosphat dehydrogenase (oxydierendes Gärungsferment) aus Kaninchenmuskul Molekulargewicht 99000 (nach ■ F VELICK und E RONZONI (93))

Aminosäure	g Aminosäure pro 100 ■ Enzymprotein
Alanin	6 ~
Arginin	52
Asparaginsäure	124
Glutaminsäure	68
Cystein	11
Glycin	60
Histidin	50
Isoleucin	91
Leucin	68
Lysin	94
Methionin	2
Phenylalanin	55
Prolin	37
Serin	85
Threonin	76
Tryptophan	20
Tyrosin	46
Valin	120
Amid NH ₂	12

erfolgt im Gegensatz zu der bei den Nucleinsäuren üblichen (S 528) durch eine Pyrophosphatbrücke TPN ist am dritten C Atom der Ribose im Adenosin mit einem weiteren Molekul Phosphat verestert Coenzym III, das erst in der letzten Zeit auf gefunden wurde, ist ein Mononucleotid Nicotinsäureamidribosediphosphat

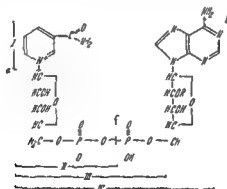


Abb 31 Strukturformel der Pyridincofermente

- I Nicotinsäureamid
- II NMN (Nicotinsäureamidmononucleotid)
- III Coenzym III
- IV R H DPN (Diphosphorpyridinnucleotid Cozymase Coenzym I Codehydrogenase I)
- R PO₃H₂ TPN (Triphosphorpyridinnucleotid Coenzym II Codehydrogenase II)
- a b ■ Stellen fermentativen Abbaues Erläuterung im Text
- ~ P Lnergereiche P osphatbindung

kohlenhydratreiche jedoch eiweiß und vitaminarme Nahrungsquelle benutzt wird. So findet man die Krankheit in großen Endemiecentren in subtropischen und tropischen Regionen und im mittleren Orient. In Europa kommt sie in Rumänien, Spanien, Italien und Südfrankreich vor. 1906 beobachtete man in Rumänien noch über 100 000 Erkrankungsfälle. Heute finden wir die Krankheit besonders in den Großstädten und Industriebezirken. Meist sporadisch auftretend, wird sie im Frühjahr und frühen Sommer häufiger beobachtet. Da die Erkrankung *schleichend und uncharakteristisch* verlaufen kann, sind Fehldiagnosen häufig.

Bei der *endemischen Pellagra* handelt es sich um die echte, durch Vitaminmangel in der Nahrung auftretende Avitaminose, die hauptsächlich die arme Bevölkerung sowie Menschen, die unter besonderen Bedingungen leben (Kriegsgefangene usw.) betrifft. Die *sekundäre Pellagra* kann als Zweitkrankheit bei vielen anderen Erkrankungen auftreten. Vermehrter Bedarf an Nicotinsäureamid tritt bei Schwangerschaft, Diabetes, Hyperthyreose, Infektionskrankheiten, Fieber, Leukämie, Morbus Addison, allgemein allen grundumsatzsteigernden Zuständen, Röntgenkater bei einseitiger Ernährung (unausgeglichene Zusammensetzung der Nahrungseiweiße an Aminosäuren steigert den Bedarf an Nicotinsäureamid), körperlicher Arbeit auf durch schlechte Resorptionsverhältnisse und Dysbacterie, wie sie bei chronischer Diarrhoe, Sprue, Colikie vorliegen, wird die Zufuhr des Vitamins vermindert. Weiterhin findet man eine sekundäre Pellagra durch verminderte Ausnutzung des Vitamins im Zellstoffwechsel infolge von Parenchymschädigungen (verminderte Synthese der Cofaktoren aus den Vitaminen sowie gestörte Synthese der Fermentproteine), besonders bei der Lebercirrhose.

Da die Erkrankung gewöhnlich nicht als isolierte Nicotinsäureamid-Avitaminose (oder Hypovitaminose), sondern im Verein mit anderen Mangelzuständen bzw. allgemeiner Unterernährung auftritt, ist die Symptomatologie nicht immer klassisch ausgeprägt. Alter, Konstitution sowie der jeweilige Ernährungs- und Allgemeinzustand sind für die Ausbildung der Symptome von wesentlicher Bedeutung. Das klinische Bild einer Pellagra bei Diabetes mellitus hat eine andere Form als das Bild einer Pellagra bei Unterernährung und normaler Kohlenhydratdisposition. Derartige Faktoren verschieben den Schwerpunkt der Erkrankung von dem einen auf das andere Leitsymptom (Haut, Magendarmtrakt, ZNS). Die mehr chronische Form tritt von Jahr zu Jahr erneut, zumeist im Frühjahr mit sich verstärkenden Symptomen auf. Die akute Form kann mit schweren Erscheinungen in kurzer Zeit zum Tode führen.

Die gewöhnlich Wochen andauernden *Prodromi* und die Beschwerden der *latenten Hypovitaminose* beginnen mit psychonervösen Symptomen: Allgemeine Abgeschlagenheit und Schläffigkeit mit Gliederschmerzen, Schlaflosigkeit, schnelle Ermüdbarkeit, Konzentrationsunfähigkeit, besonders bei Schulkindern, Vergeßlichkeit, Ideenflucht und Depressionen. Kopf- und Kreuzschmerzen entwickeln sich langsam. Es folgen Appetitlosigkeit, Zungen- und Magenbrennen, dann Durchfall mit Leibschmerzen, Erbrechen nach dem Essen, schließlich Gewichtsabnahme. Bei manchen Patienten stehen Klagen über Bewegungsunfähigkeit im Vordergrund; sie können nicht treppensteigen, haben müde und schmerzhaft eingeengte Beine, kalte Füße und Amenslaufen (114).

In klassischen Fällen entwickelt sich aus den Prodromi das auf das Nervensystem, die Schleimhaut und die Haut ausgedehnte Bild. Das *Nervensystem* zeigt multifforme psychiatrisch-neurologische Symptome, die unter dem Namen Pellagra, Encephalopathie zusammengefaßt sind (116). Dabei kommt es zu einem Zusammenbruch der

Nicotinsäureamid und Nicotinsäure sich gegenseitig ersetzen. Daher werden beide Stoffe unter einem Namen *Niacin*, zusammengefaßt. Niacin findet sich besonders reichlich in Hefe, Getreidekeimen, Gemüse, Milch, Leber, Niere und Muskelfleisch.

Im Organismus wird das Vitamin enzymatisch in Cofermente umgewandelt (Abb. 33). Die anderen Bausteine Adenosintriphosphat und Ribose 1-phosphat, werden unter normalen Bedingungen in der Zelle ständig synthetisiert und sind in genügender Konzentration vorhanden, um eine ausreichende Cofermentsynthese zu gewährleisten. Das Vitamin wird nach Amidierung der freien Säure in das Mononucleotid umgewandelt, das dann mit Adenosintriphosphat weiter unter Bildung der Dinucleotide DPN und TPN reagiert. Bei der Coenzym III-Synthese dürfte das Nicotinamidmononucleotid durch Übernahme eines Moleküls Phosphat von einem Phosphatdonator in das Coenzym III übergehen.

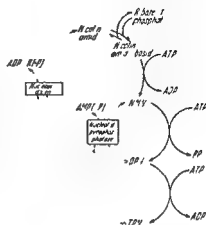


Abb. 33. Synthese und Abbau der Pyridincofermente.

In ihren Einzelschritten ungeklärte Abbaureaktionen sind gestrichelt.
(Nicotinamid = Nicotinsäureamid)

Der Abbau der Cofermente erfolgt entweder auf dem Wege einer nucleosidaseartigen Spaltung unter Abtrennung von freiem Nicotinsäureamid (Abb. 31 bei a) über eine Deaminierung des Adenins (Abb. 31 bei b) oder eine pyrophosphatatische Spaltung (Abb. 31 bei c). Die Nucleosidase ist von besonderer Bedeutung, da sie nur die oxydierte Form der Cofermente DPN und TPN angreift und durch Nicotinsäureamid gehemmt wird. Diese Eigenschaft des Fermentes dürfte bei der Regulation der Cofermentkonzentrationen in der Zelle eine Rolle spielen (S. 127) (McILWAIN (95)).

Die Hauptabbauprodukte des Nicotinsäureamids sind das N-Methylnicotinsäureamid (96) sowie das N-Methyl-6-pyridon-3-carboxylamid (97) (Abb. 32). Bei Anwesenheit eines Methylendonators wie Methionin sowie energiereichen Phosphates kann das Vitamin durch das aktivierte Methionin methyliert und weiter durch eine aerobe Oxydase (Chinonoxydase) in das 6-Pyridonderivat umgesetzt werden. Das methylierte Produkt läßt sich nach Behandlung mit Alkali und Extraktion mit Butanol durch seine intensiv blaue Fluoreszenz im UV-Licht nachweisen (ROBINSON (6) und GORDY (4)). Nicotinsäure spielt als Abbauprodukt nur eine geringe Rolle. Trigonellin, das man früher als Hauptabbauprodukt ansah, wird mit der Nahrung zugeführt und unverändert wieder ausgeschieden.

Das Vitamin wird mit der Nahrung aufgenommen und als freie Säure oder Amid im Darm leicht resorbiert. Die als Coferment gebundene Form des Vitamins wird nach enzymatischem Abbau im Darm ebenfalls resorbiert. Im Blut sind etwa 90% des Vitamins in den Erythrocyten als Coferment gebunden. Mit einer chemischen Methode fanden CARTER und O'BRIEN (98) im Durchschnitt etwa 438 γ (260–573 γ) in 100 cm³ Blut. ISNELL und Mitarbeiter geben mit einer microbiologischen Methode 590–930 γ in 100 cm³ Serum an und erfassen damit alle microbiologisch dem Nicotinsäureamid äquivalenten Stoffe (99). Über die Menge der im Gewebe vorhandenen freien und zu 90% gebundenen Form des Vitamins berichten DUNK und HANDLER

wechseln können. Der Magensaft wird anacide und schließlich histaminrefraktär; das Pankreas scheidet seine Fermentsecretion ein. Die Folgen der Schleimhautstörungen sind starke Abmagerung und zunehmender Verfall. Bei der Frau gehören auch frühzeitig auftretende entzündliche Veränderungen der Vagina zum klinischen Bild.

Die besonders im Frühjahr und Sommer unter dem Einfluß der Sonnenbestrahlung auch nach Hitze oder Röntgenstrahlen auftretenden *Hautveränderungen* (Abb. 37) beginnen mit flüchtigen, symmetrisch ausgebildeten Erythemen an den unbedeckten Körperteilen, an den einer mechanischen Beanspruchung besonders ausgesetzten Stellen sowie unter den Brüsten, in den Genitalfalten und in den anuloscrotalen Regionen. Die Rötung ist gegen die Umgebung scharf abgegrenzt. Schwellungen, gelegentlich Blasen und Geschwürbildung kommen vor. Die voll ausgebildeten Erytheme sehen dunkelrot aus; die Patienten machen den Eindruck, als ob sie einen Sonnenbrand hätten. Die dunkelroten Bezirke konfluieren später und werden braun pigmentiert. Die Haut brennt, juckt und fängt an zu schuppen, verhornt mit tiefen Rhagaden, die sich unter Umständen infizieren können, oder wird atrophisch. Zum Teil entstehen Hyperkeratosen wie z. B. an den Nasolabialfalten und Akren. Trophische Störungen der Nügel kommen hinzu.

Herz und Kreislauf sind weniger betroffen. Das Kreislaufbild wird von niedrigem Blutdruck beherrscht. Im EKG findet sich eine Senkung oder Umkehr der T-Welle, gelegentlich eine Verlängerung der QT-Zeit, manchmal Niederspannung. Symptome von Seiten des Herzens treten dann auf, wenn eine Pellagra-Schädigung einen bereits vorher vorhandenen Myocardschaden trifft. Nierenstörungen sind bei der Pellagra nicht bekannt. Gelegentlich wird über starke Diurese berichtet. Das Knochenmark reagiert nach einigen Wochen fast immer, besonders aber bei der Alkoholpellagra mit einer Anämie hypo- oder hyperchromen Charakters (mit Megaloblasten im Knochenmark).

Die *Diagnose* ist einfach, wenn die typischen Pellagrasymptome von Seiten der Haut und des Magendarmtraktes ausgeprägt sind. Neurologisch-psychiatrische Symptome komplizieren das Bild. Die Anamnese der Ernährungsverhältnisse kann Aufschlüsse geben. Ein Therapieversuch mit Nicotinsäureamid in größeren Dosen wird im Zweifelsfall die Ursache der Erkrankung klären helfen. Jedoch kann dieser Versuch bei zu weit fortgeschrittenen Stadien zu negativen Ergebnissen führen. Differentialdiagnostisch ist die Abtrennung der Pellagra des Zentralnervensystems gegen die Krankheiten des Rückenmarkes notwendig, besonders dann, wenn psychische Bilder nicht ausgeprägt sind. Dies ist oft nur durch Erhebung des Ernährungsstatus möglich. Die peripheren neurologischen Erkrankungen können auch dem Bilde der funiculären Myelose bei der perniziösen Anämie gleichen. Das Blutbild bzw. die Therapie wird in diesem Falle zur Klärung der Diagnose beitragen. Das Wernickesyndrom (Poli-encephalitis superior haemorrhagica WERNICK) und die Korsakoffpsychose gehören im Zusammenhang mit dem Alkoholismus ätiologisch mehr zu Beri-Beri. Die Abtrennung der Symptome von der Beri-Beri gelingt durch die Bestimmung der Brenztraubensäure im Blut (S. 115). Coproporphyrin III findet sich im Urin in den Fällen, in denen eine Schädigung der Leber (hauptsächlich durch Alkohol) vorliegt, in größeren Mengen. Die Ausscheidung dieses Farbstoffes ist jedoch nicht spezifisch (S. 130). Der Liquor cerebrospinalis ist normal. Der Nicotinsäureamidgehalt des Vollblutes beträgt normalerweise 0,25—0,89 mg%. Da er starken Schwankungen unterworfen ist, ist er kaum als Kriterium einer Erkrankung zu verwenden.

oder von der Wirkungsgruppe der Flavinfermente



Auf Abbildung 34 ist eine Reihe von Substraten, die ihren Wasserstoff mit Hilfe der Pyridingruppe unter Oxydation bzw. Reduktion gegenseitig austauschen können, zusammengefaßt

Die Wasserstoffübertragung durch die Pyridinfermente spielt im Stoffwechsel eine vielseitige Rolle. Der Citronensäurecyclus wird durch DPN und TPN abhängige Dehydrierungen ständig in Gang gehalten. Der Auf- und Abbau der Aminosäuren, der Fettsäuren, des Cholins, die Synthese des Cholesterins aus Essigsäure, verschiedene Reaktionen der Steroide, die Umwandlung der Orotsäure in Dihydroorotsäure, des Retinins in Vitamin A, des Chinons in Hydrochinon, der SII Verbindungen in SS Verbindungen werden durch Pyridinfermente katalysiert. Als Teil der Atmungskette übertragen die Pyridinfermente Wasserstoff von den Substraten auf die Flavinfermente oder das Phyllochinon und leiten damit die wichtigsten energiegewinnenden Reaktionen ein.

Die Betrachtung der verschiedenen Funktionen der Pyridinfermente zeigt ihre Verknüpfung mit den Umsetzungen der Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fette, Lipide und vor allem den energieliefernden Reaktionen des Zellgeschehens. Über die Regulation ihrer Tätigkeit weiß man wenig. In der Zelle liegt ein Teil der Cofermente in der reduzierten, ein Teil in der oxydierten Form vor. Das Verhältnis der beiden Formen ist nicht konstant, sondern fluktuiert unter dem Einfluß von Substratangebot und Atmungsgröße. Offenbar ist dieses Verhältnis bestimmend für die Richtung, in der die Fermente den Wasserstoff übertragen (HELMREICH, HOLZER, LAMPRECHT UND GOLDSCHEIDER (10)).

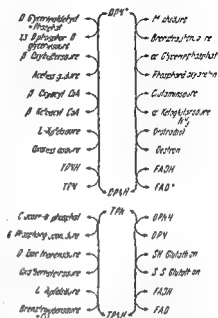


Abb. 34 Schematische Darstellung einiger durch Pyridinfermente katalysierter Wasserstoffverschiebungen

an oxydiertem Coferment den Umfang der Spaltung und damit die stationäre Gesamtkonzentration der Cofermente. Durch das Spaltprodukt, das Nicotinsäureamid, wird die Spaltung gehemmt.

Pathologie des Nicotinsäuremangels

Ein Mangel an Pyridinnucleotiden macht sich in einer Funktionsstörung der Pyridinfermente im Organismus bemerkbar. Das klinisch manifeste Bild dieser Störungen wurde bereits im Jahre 1725 durch DON CASPAR CASAL in Spanien als „Mal de la Rosa“ (skorbutische Lepra) beschrieben. FRAPPOLI in Italien benannte die Krankheit 1771 mit dem heute noch üblichen Namen Pellagra (Pelle agra). Weitere

THEORELL (126) gelang es schließlich, die Bindungsform der Wirkungsgruppe im gelben Ferment aufzuklären. Er zerlegte das Ferment in eine Eiweißkomponente und in die gelbe prosthetische Gruppe und entdeckte, daß Alloxazin in ihr als Nucleotid (Flavinmononucleotid) gebunden ist. Er konnte auch die Eiweißkomponente und die prosthetische Gruppe wieder zu dem voll wirksamen Ferment zusammensetzen. Das Nucleotid wurde dann von KILN und RUDY (127) synthetisiert und in seiner Konstitution aufgeklärt.

Wie die Proteine der Pyridinfermente sind die Eiweißkomponenten (*Apofermente*) der gelben Enzyme — soweit bis heute bekannt — reine Eiweißkörper. Einige gelbe Fermente konnten kristallisiert dargestellt werden (Tab. 36). Man kennt in keinem

Tabelle 36 Kristallisierte gelbe Fermente mit Flavinadenindnucleotid als Coferment (nach (3))

Enzym	Substrat
DPN Cytochrom reduktase	DPNH
TPN Cytochrom reduktase	TPNH
Xanthinoxidase	Xanthin Hypoxanthin Aldehyde Xanthopterin
Glycinoxidase	Glycin
L-Aminosäuren oxidase	L-Aminosäuren
D-Aminosäuren oxidase	D-Aminosäuren
Acyl Coenzym A De- hydrogenase	Acyl Coenzym A

Fall die Aminosäurezusammensetzung der Fermente. Versuche über die Wirkung eines Mangels an essentiellen Aminosäuren auf den Enzymgehalt der Rattenleber haben gezeigt, daß bei Mangel an Tryptophan und Methionin die Aktivität der Xanthinoxidase (ein gelbes Ferment, welches Xanthin zu Harnsäure oxidiert) stark vermindert ist (62). Eiweißarme Diät führt zu einer Abnahme des Gehaltes der Organe an gelben Fermenten (101).

Die prosthetische Gruppe der gelben Fermente kann als Mononucleotid (Flavinmononucleotid FMN, Riboflavin 5-phosphorsäure) oder Dinucleotid (Flavinadenindinucleotid FAD) vorliegen (Abb. 38). Die Wirkungsgruppe ist der substituierte Isoalloxazinkern, nach dessen gelber Farbe die Fermente benannt werden. Die Verbindung des Pigments mit Ribitol ist das Riboflavin (Lactoflavin, Vitamin B₂, 6,7-Dimethyl-6,8-dimethylisoalloxazin). Riboflavin ist ein in Wasser und Alkohol relativ schlecht löslicher Farbstoff. Das Molekül ist gegen Hitze und Oxidation beständig und fluoresziert in blauem und ultraviolettem Licht. Zu den auffallendsten Erscheinungen gehört seine Lichtempfindlichkeit. In neutraler Lösung wird unter Belichtung — — — — —
ährend in
alloxazin)
fluores-
zierende Eigenschaft der Pigmente wird zur quantitativen Bestimmung benutzt

der Muskulatur (zu 60%) und in anderen Organen die biochemischen Mangelerscheinungen treten deutlich hervor. Entsprechend der verschiedenen Empfindlichkeit der Pyridinfermente einzelner Organe wird dieses oder jenes Organ im Ablauf des Mangelzustandes früher oder später biochemisch geschädigt und schließlich anatomisch irreversibel verändert. Die klinische Symptomatik ist oft von Mangelerscheinungen anderer Vitamine nicht zu unterscheiden. Allgemein macht sich eine Funktionstörung der Pyridinfermente besonders stark an den Organen bemerkbar, die sich durch große Empfindlichkeit gegen Sauerstoffentzug auszeichnen, so vor allem das Zentralnervensystem und die Nebennieren.

Die Ähnlichkeit der Symptome in der ersten Phase der Erkrankung des Handler'schen Hundes mit den Störungen der Nebennierenfunktion führte zu der Ansicht, die Todesursache der ersten Krise des Hundes sei in einer Störung der Nebennierenrindenfunktion zu suchen. HANDLER weist auf die Ähnlichkeit der Symptomatik der Pellagra und des Morbus Addison hin. Die Kreislaufverhältnisse, der niedrige Blutdruck, die EKG der Salz- und Wasserhaushalt sowie die Pigmentierungen sind bei beiden Krankheiten ähnlich. In der Klinik sind Fälle beobachtet worden, die zunächst als Morbus Addison diagnostiziert und als solcher behandelt wurden, sich aber erst auf Behandlung mit Nicotinsäureamid endgültig besserten. Andererseits wurden Pellagrakranke beschrieben, die Veränderungen an den Nebennieren aufwiesen (THANNHAUSER (114)).

Die Ursache der von HANDLER beobachteten Austrocknung der Blut- und Schleimhautveränderungen ist die mangelnde Funktion von Pyridinfermenten, die gegenüber Nicotinsäureamidmangel offenbar besonders empfindlich sind und zu ihrer optimalen Wirkung im Vergleich zu anderen Dehydrogenasen des Organismus besonders hohe Konzentrationen an Nicotinsäureamidoferment benötigen. Um welche Dehydrogenasen es sich dabei handelt, d. h. mit welchen Substraten die auf Cofermentmangel besonders empfindlichen Fermente reagieren, weiß man nicht. In diesem Zusammenhang muß man besonders an die Nebennieren denken, die den Salz- und Wasserhaushalt hormonell beherrschen. Betrachtet man die heute bekannten Reaktionen, die von der Fissigüre zur Synthese von Nebennierenrindensteroiden führen (Abb. 35), so zeigt sich, daß sie an zwei Stellen von Pyridinfermenten katalysiert werden. Man weiß auch, daß die Nebennieren durch einen sehr großen Sauerstoffverbrauch und wie erwähnt ähnlich dem Hirn durch hohe Empfindlichkeit gegen Sauerstoffentzug ausgezeichnet sind.

Die Beweise für diese pathogenetische Deutung der experimentell erzeugten Hundepellagra stehen nicht aus. Vor allem kennt man die Zusammenhänge zwischen den Pyridinnucleotidkonzentrationen der Nebenniere und der normalen oder gestörten Hormonfunktion der Steroide nicht. Die Diskussion der bis heute vorliegenden Experimente ist jedoch ein Beispiel für den Versuch einer biochemischen Analyse eines Krankheitsbildes von der primären Ursache bis zum klinischen Symptom. Sie verdient daher in diesem Rahmen dargestellt zu werden.

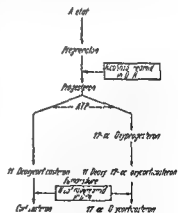


Abb. 35 Abhängigkeit der Nebennierensteroidsynthese von Nicotinsäureamid (DPN) (nach STALDINGFR (115))



Abb. 39 Synthese und Abbau der Flavincofermente

In ihren Einzelschritten und geklarte Abbaureaktionen sind gestrichelt

als Gesamtriboflavin zu ca. 3,2% (BURCH, BESSEY und LOWRY (129)). Microbiologisch haben STRONG und Mitarbeiter (130) im Blut 50% Gesamtriboflavin gefunden. Leucocyten enthalten 252 (237—293)% Erythrocyten 22,4 (18,0 bis 26,2)% (129). In den Geweben ist das Vitamin zu 70—90% als Dinucleotid (FAD) gebunden. RAFFAY (131) hat bei drei Erwachsenen folgende Konzentrationen an Riboflavin gefunden (γ pro Gramm Frischgewebe): Herz 5—6,8, Lunge 1,3—1,6, Niere 5,3—11, Hirn 1,4—4,6, Leber 6,9—8,6. (TAILOR und Mitarbeiter (132) fanden in der Leber 16—18 γ Riboflavin pro Gramm Frischgewicht.)

Riboflavin wird nach Abbau aus der gebundenen Form hauptsächlich durch die Niere zum geringen Grade auch in der Galle ausgeschieden. Die Ausscheidung im Stuhl (30—50%) wird von der Synthese des Vitamins durch Darmbakterien mitbestimmt. Nach Bilanzversuchen (Urin und Stuhlausscheidungen) von DAVIS und Mitarbeitern (133) scheidet der Mensch bei täglichen oralen Dosen von 0,161 mg 2,8%, bei 1,017 mg 11,8%, bei 1,234 mg 14,3%, bei 7,164 mg ca. 40% durch die Niere aus (Ergebnisse von BREWER und Mitarbeitern (166) Tab. 37). Kleinere Do-

Tabelle 37 Ausscheidung von Riboflavin im Harn in Abhängigkeit von der Zufuhr (nach (166))

Orale Zufuhr mg Vitamin B ₂ /Tag	Ausscheidung im Harn γ Vitamin B ₂ /Tag
0,79	70
1,04	160
1,46	130
1,62	320
2,43	1180
2,72	1310

sen werden also zu einem höheren Prozentsatz zurückgehalten. Die Ausscheidung bei der Ratte kann bei mangelhafter Zufuhr bis auf 2% der Normalausscheidung zurückgehen. Aus dem schnellen Ansteigen der Ausscheidung bei erneuter Vitamingabe läßt sich schließen, daß eine Stapelung nur in geringem Maße möglich ist. Eine Sättigung des Organismus mit dem Vitamin B₂ ist offenbar schon bald erreicht. Der allgemeine Ernährungszustand und die Zusammensetzung der Nahrung beeinflussen den Um-

in Analogie zur congenitalen Porphyrie und im Zusammenhang mit den günstigen Erfahrungen bei der Behandlung von Lichtdermatosen mit Nicotinsäure diskutiert wurden konnten von verschiedenen Untersuchern nicht gefunden werden

Die experimentelle Pellagra bei Ratten und Kuken ist besonders im Hinblick auf das Tryptophan interessant. Verfüttert man pellagrosen Ratten und Kuken Tryptophan, so scheiden sie Nicotinsäure aus (ROBINSON (6)). Die Pellagrasymptome werden zugleich wesentlich gebessert. Es ist bekannt, daß vor allem Bakterien das Tryptophan in Nicotinsäure umwandeln können (Abb. 32). Die Besserung der Symptome der Pellagra und Ausscheidung von Nicotinsäure ist daher bei diesen Tieren auf die Umwandlung des von außen zugeführten Tryptophans in Nicotinsäure durch die Darmbakterien zurückzuführen. Der Mensch ist auf die Zufuhr des fertigen Vitamins angewiesen; einen Teil kann er aus dem Nahrungstryptophan selbst herstellen. Der Vitaminmangel kann also durch Tryptophan bzw. Eiweißmangel verstärkt werden. Da Mais sehr wenig Nicotinsäureamid enthält und das Maiserweiß außerdem tryptophanarm ist (120), ist der Zusammenhang zwischen Maisernährung und Pellagra offensichtlich. Auf die zweite Rolle des Tryptophans als essentielle Aminosäure und Baustein von Fermentprotein (z. B. Milchsäuredehydrogenase) wurde bereits hingewiesen (S. 122). Die Verhältnisse werden dadurch kompliziert, daß zur Umwandlung des Tryptophans in Nicotinsäureamid die Vitamine B_2 und B_4 (Abb. 32) notwendig sind. Auf die enge Verknüpfung der Funktionen der meisten Vitamine der B-Gruppe im Stoffwechsel (Abb. 41) ist es zurückzuführen, daß die Symptomatik aller B-Vitaminosen gemeinsame Züge aufweist; andererseits aber auch, daß die einzelnen B-Avitaminosen in sich uneinheitlich sind, weil sie stets durch die Einwirkung anderer Vitamine beeinflusst werden. So kann es z. B. nach Gaben hoher Dosen Vitamin B_1 zu sekundärer Pellagra kommen, weil bei erhöhtem Umsatz des Vitamins B_1 im Stoffwechsel Pyridinfermente vermehrt benötigt werden (121).

Die moderne Pharmakologie hat die Antimetaboliten oder Antivitamine in die

kann. Derartige Antivitamine können vermoge ihrer chemischen Verwandtschaft anstelle des Nicotinsäureamids in die Pyridincofermente eingebaut werden. Da diese falschen Cofermente aber auf Grund ihrer wenn auch ähnlichen, so doch veränderten Struktur zur Oxydation und Reduktion nicht befähigt sind, entstehen die Erscheinungen des Cofermentmangels. Die Antivitamine werden heute in der Therapie der Infektionskrankheiten in großem Umfange angewandt. Isonicotinsäurehydrazid und Semicarbazonderivate z. B. können Nicotinsäureamid aus den Positionen an den Cofermenten verdrängen, wenn sie in zu hoher Dosierung angewandt werden. Dieser Wirkungsmechanismus der Antibiotica, der im Hinblick auf den bakteriellen Stoffwechsel seinen Nutzen trägt, macht sich im menschlichen Stoffwechsel bei starker und langer andauernder Zufuhr gelegentlich ungünstig bemerkbar, so daß es zum Auftreten von pellagroiden Symptomen kommen kann.

Klinik der menschlichen Pellagra

Die menschliche Pellagra findet man vor allem bei der armen Bevölkerung aller Altersstufen und beiderlei Geschlechts. Ihr Vorkommen ist zumeist mit dem Maisanbau verbunden, dessen Ertrag häufig in der Form der Polenta als einzige, zwar

Hat nämlich das freie Nucleotid sowie das Vitamin ein Redoxpotential von $E'_0 = -0,185 \text{ V}$ bei pH 7,0, so besitzt das an das Eiweiß gebundene Nucleotid im Falle des alten gelben Fermentes ein Redoxpotential von $E'_0 = -0,06 \text{ V}$ bei pH 7,0 (137). Damit rückt das Potential in eine thermodynamisch günstige Position zwischen die Pyridinfermente und Cytochrome, mit denen die gelben Fermente reagieren können. Wasserstoffdonatoren für die Flavinfermente DPN- und TPN Cytochrom c-Reductase sind die Pyridinfermente, Wasserstoffacceptoren die Cytochrome. Störungen an den gelben Fermenten bewirken daher zugleich Störungen der Pyridinfermente bzw. der eisenhaltigen Cytochrome oder umgekehrt.

Die Flavinenzyme reagieren nicht nur mit Wasserstoffdonatoren wie den Pyridinfermenten, sondern auch direkt mit Substraten des Stoffwechsels. Flavinfermente sind D und L-Aminosäuredehydrogenasen, Diaminoxidase (Histaminase), Xanthin- und Aldehydoxidase, Chinoxidase, Acyl CoA Dehydrogenase, Bernsteinsäuredehydrogenase (Fumarsäurereductase) und andere (Taf. 36).

Pathologie des Riboflavinmangels

MCCOLLUM und KENNEDY (138) sahen 1916 das wasserlösliche Vitamin B noch als chemisch einheitliches Prinzip an. Im Laufe der Jahre stellte sich jedoch heraus, daß man es mit mehreren Faktoren zu tun hatte. Die tierexperimentelle Untersuchung der physiologischen Wirkung dieser Faktoren führten GOLDBERGER und LILLY (139) 1925 bei ihren Arbeiten über die Natur der Pellagra zu Befunden, die den Anstoß zu der Entdeckung des Vitamins B₂ gaben und zugleich historisch eng mit der Aufklärung der Funktion des Nicotinsäureamides und des Vitamin B₆ verknüpft sind. GOLDBERGER und LILLY konnten bei Ratten durch Mangelernährung ein Krankheitsbild mit Augensymptomen und Haarausfall erzeugen, das durch einen hitzestabilen Faktor der Vitamin B Gruppe verhindert werden konnte. Die Nachuntersucher kamen zunächst zu uneinheitlichen Auffassungen über diesen hitzestabilen Faktor, stellten schließlich jedoch zwei Hauptwirkungen fest, die wachstumsfördernde und die antidermatitische. Der Antidermatitisfaktor steht in Beziehung zum Vitamin B₆, der Wachstumsfaktor ist mit dem Riboflavin identisch, seine Isolierung, Konstitutionsaufklärung sowie die Aufklärung seiner Funktion als Bestandteil der prosthetischen Gruppen der gelben Fermente gelang in den Jahren 1933 bis 1936. 1936 wurde endgültig gezeigt, daß Riboflavin keine Beziehung zur Pellagra hat (ELVESEN (108)).

Die einwandfreie *tierexperimentelle* Erzeugung einer Ariboflavinose oder Hyporiboflavinose wurde erst möglich, nachdem die Aufklärung der chemischen Eigenschaften und die Synthese des Riboflavins gelungen waren. Erst damit konnten riboflavinfreie Diäten zusammengestellt werden. Mangelernährung führte bei verschiedenen Laboratoriumstieren zu Störungen an fast allen Organen. Bei der Ratte kommt es zu Haarausfall, Dermatitis, Conjunctivitis, Hornhautschädigungen, peripheren Paralyse, Muskeldegenerationen, Leukopenie bei relativer oder absoluter Lymphocytose (als Frühzeichen vor den Augenschädigungen) und zu Knochenmarkshypoplasie, später zu Anämie. Man findet strukturelle Veränderungen an der Schilddrüse, der Nebennierenrinde, den Hoden im Sinne einer Atrophie und an der Thymus, die frühzeitig involutiert (140). An den Foeten, deren Mutter unter B₂-Mangel leben, findet man Entwicklungsstörungen (Verkürzungen der Extremitäten, Syndaktylie, Gaumenspaltung). Bei langer dauernden Mangelbedingungen kommt es zu Konzeptionsstörungen und Resorptionssterilität. Beim Hunde stehen Magen-Darmstörungen (Erbrechen, Durchfall) sowie eine fettige Degeneration der Leber im Vordergrund. Im Gegensatz

Personlichkeit Apathie Lethargie, schweren Depressionen, Stupor und Verwirrungs-
zuständen mit oder ohne Halluzinationen. Der Zustand kann mit einem soporösen
fieberhaften Bild zum Tode führen.

Hemi- oder Diplegien polyneuritische Zeichen (die Rückenmarkszeichen können
der funicularen Myelose ähneln) retrobulbäre Neuritis. Die Encephalopathie findet
sich hauptsächlich bei Alkoholikern in Kriegszeiten bei unterernährten Gefangenen
und ähnlich disponierten Personen. Die Pellagrazeichen der Haut und des Magen-
darmtraktes sind in diesen Fällen meistens nur angedeutet. Die Alkoholiker kommen
im Delirium tremens nur gelegentlich mit akuter Stomatitis und gastrointestinalen
Symptomen zur Aufnahme.

Häufig treten bereits mit den Prodromi die ersten Schleimhauterscheinungen auf.
Zunge und Mundhöhle brennen. Die Patienten werden dadurch appetitlos. Die
Zunge ist erst an der Spitze und den Rändern gerötet, schließlich insgesamt tiefrot
gefärbt und geschwollen. Es entwickelt sich eine ausgeprägte Glossitis mit geschwol-
lenen Papillen (Himbeerzunge), schmerzhaftes Stomatitis und Gingivitis mit starker
zähflüssiger Salivation. Desquamation, Pigmentierungen und schließlich Geschwür-
bildungen der Zunge führen zu einer Atrophie der Schleimhaut (Abb. 36).
Pharynx und Ösophagus werden entzündlich befallen. Im Magen kommt es zu
brennenden Beschwerden, besonders bei Kindern dann zu Erbrechen. Frühzeitig
treten Diarrhoeen wässrig-schleimiger Art auf, die jedoch mit starker Verstopfung ab-



Abb. 36 Zungenentzündungen bei Pellagra
(Fall von T. D. SPIES)



Abb. 37 Hautentzündungen bei Pellagra
(Fall von T. D. SPIES)

eine lichtschützende Aufgabe zu. Trinen drusen und Trinenflüssigkeit enthalten beträchtliche Mengen Riboflavin. Bei Riboflavinmangel treten Hornhautschädigungen, auffallende Lichtempfindlichkeit und schlechtes Dämmerungssehen auf. Die Störungen der Trinen drusentätigkeit zeigen sich besonders bei dem klinischen Bild des Sjögren Syndroms, bei dem VAVVOTTI (9) einen Vitamin B₂ Mangel nachweisen konnte.

Bei eiweißarmer Diät sinken die Aktivitäten der gelben Fermente in allen Geweben ab. Tryptophanmangel in der Nahrung hat eine starke Verminderung der Xanthoxydase- und Bernsteinsäureoxydaseaktivität und damit der Gesamtsauerstoffaufnahme der Rattenleber zur Folge. Bei Methioninmangel verschwindet die Xanthoxydase fast völlig (62). Mangelhafte Vitaminresorption scheint bei Magendarmstörungen vorzukommen. Bei Diabetes mellitus sollen die Zellen die Fähigkeit, Lactoflavin zu binden, verlieren (144). Bei Morbus Basedow soll das Vitamin nicht in genügender Menge phosphoryliert werden (151).

Klinik der Ariboflavinose

Da die Erkrankung in ihren typischen Erscheinungen erst vor wenigen Jahren erkannt wurde, sind kaum Erfahrungen über ihr Vorkommen und die Häufigkeit gesammelt. SEBRELL (152) und SPIES (153) in Amerika und später VAVVOTTI (9) in Europa haben an Hand systematischer Untersuchungen über die Symptomatik der menschlichen Ariboflavinose berichtet. Primär kommt die Erkrankung nach SPIES vor allem im Verein mit anderen Mangelerkrankungen bei der ärmeren Bevölkerung Europas und der übrigen Kontinente, in den Großstädten der industrialisierten Länder sowie bei moderner einseitiger Ernährung vor. VAVVOTTI weist darauf hin, daß die Mangelzustände häufiger sind, als man zunächst annimmt, da sie oft durch andere Symptome überdeckt werden. VAVVOTTI (9) hat auch auf die häufig vorkommende mangelhafte Resorption des Vitamins hingewiesen, die sich bei chronischer Enteritis (mit Atrophie der Dünndarmschleimhaut) Sprue und Steatorrhoe findet. Die intracelluläre Umwandlung des Vitamins in die funktionelle Gruppe der gelben Fermente ist bei Krankheiten der Leber gestört. Fieber, Infektionen, Tumoren, Tuberkulose, Morbus Basedow, chronischer Alkoholismus, Wachstum (Säuglinge bei künstlicher Ernährung, Pubertät), Schwangerschaft und Lactation steigern den Gesamtumsatz der oxydativen Leistungen und damit den Bedarf an Vitaminen.

SEBRELL und BUTLER (152) haben den Verlauf und die Symptomatik der menschlichen Ariboflavinose in Versuchen an gesunden Menschen unter Mangel diät studiert. Durch diese Experimente sind Aufschlüsse über die manifesten Krankheitsbilder sowie die Prodromalercheinungen geliefert worden. Die experimentellen Beobachtungen entsprechen den Bildern in der Praxis. Die Prodroma unterscheiden sich nicht von den entsprechenden allgemeinen Symptomen der Beri Beri und der Pellagra (S. 132-155). Frühzeitig wird der Mund trocken und empfindlich. Die Zunge fängt an zu brennen, die Mundwinkel jucken. Die Patienten klagen über schlechte Verdauung, Blähungen, schließlich auch über schlechtes Sehen (Lichtempfindlichkeit) und Brennen der Augen. In der Praxis kommen und gehen die Beschwerden in wöchentlichen oder monatlichen Abständen, ohne daß objektiverbare Symptome zu bemerken sind. Vielleicht findet man etwas Untergewicht, schließlich werden typische Symptome manifest. Die *Cheilosis*, die atrophische *Glossitis*, die *seborrhoische Dermatitis*, vor allem an den Labialfalten, und die *Keratoconjunctivitis* sind die Leitsymptome.

Die Mundwinkelrhagaden (*Cheilosis*) gehören zu den häufigsten und charakteristischsten Zeichen von Vitamin B₂ Mangel. SPIES (153) hat eine endemische Form der Er-

Ein Nicotinsäureamidmangelzustand kann durch Prüfung des Sättigungsgrades des Körpers nachgewiesen werden. Ist der Körper mit dem Vitamin gesättigt, so scheidet er den Überschuß einer zugeführten Menge Vitamin aus. Die Retention einer Dosis zeigt Untersättigung also Mangel an. HANDLER (113) gibt einen *Belastungstest* mit Nicotinsäureamid an, der einen ungefähren Anhalt von dem Sättigungsgrad des Körpers an Nicotinsäureamid geben kann und diagnostisch brauchbar ist. Nach einer Testgabe von 100—500 mg Nicotinsäureamid wird die Ausscheidung von N-Methylnicotinsäureamid im Urin verfolgt. Die Gesamtmenge des gegebenen Vitamins ist in Form der methylierten Verbindung innerhalb von 2—24 Stunden ausgeschieden, wenn nicht ein latenter oder manifester Mangel an Nicotinsäureamid besteht (Bestimmungsmethoden siehe (4) (8)).

Die *Behandlung* der Krankheit besteht in der Zufuhr hoher Dosen Nicotinsäureamid am besten in Verbindung mit gleichzeitiger Gabe der Vitamine der gesamten B

wenn der Magendarmtrakt bereits beteiligt und die Resorption durch entzündliche Veränderungen der Schleimhaut verhindert ist. (Zur intravenösen Therapie ist nur Nicotinsäureamid geeignet, da die freie Säure unangenehme Kreislauferscheinungen verursachen kann.) Im Falle der Pellagraencephalitis muß die Dosierung sehr hoch (1500 mg pro Tag) gehalten werden, um zu einem Erfolg zu gelangen. In jedem Fall wird die Vitaminzufuhr so lange fortgesetzt, bis eine klinische Besserung und schließlich eine Sättigung des Organismus mit dem Vitamin erreicht ist. Anschließend wird die übliche Tagesdosis verabfolgt. Die Behandlung darf sich jedoch nicht nur auf die Zufuhr von Nicotinsäureamid beschränken, sondern muß alle anderen Vitamine (inclusive Vitamin B₁₂ und Folsäure) einschließen. Wichtig ist die Behandlung primärer Erkrankungen. Die Prognose hängt vom Entwicklungsstand des Krankheitsbildes ab. Seit der Einführung des Nicotinsäureamids in die Heilkunde sind die Heilungsaussichten stark angestiegen. Im Falle cerebraler Schädigungen wird die Vitaminzufuhr nur dann zur Ausheilung führen, wenn anatomische Läsionen noch nicht ausgebildet sind.

Physiologie und Klinik der Flavinfermente

Physiologie des Riboflavins und seiner Fermente

BLEYER und KALLMAN (123) entdeckten 1925 in der Molke eine gelbe Substanz, das sogenannte Lactochrom. 1932 fanden SZENT-GYORGYI und BANGA (124) im Herzmuskel ein gelbes Pigment, das Cytoflav, das die Eigenschaft hatte, bei Reduktion farblos und bei Oxydation wieder gelb zu werden. Im gleichen Jahr fanden WARBURG und CHRISTIAN (33) in der Hefe das sogenannte alte gelbe Ferment. Später wurde eine ganze Reihe anderer gelber Fermente entdeckt (30). Es stellte sich bald

synthetisierten das Alloxazin und seine Derivate und klärten die Konstitution auf

gegrenzt werden. Die Hautveränderungen sind von der klassischen seborrhoischen Dermatitis der Moniliasis und der plurifociellen Ectodermose abzutrennen.

Tabelle 38. Gehalt einiger Nahrungsmittel an wasserlöslichen Vitaminen
Angaben in mg pro 100 g Frischgewicht (nach (101))

Nahrungsmittel	Thiamin	Riboflavin	Niacin	Pantothensäure
Fleisch	0.1—0.23	0.2—0.38	4—5	0.6—2.0
Leber	0.38—0.52	1.6—3	10—20	4—6
Milch (Frau)	0.005—0.02	0.05—0.16	0.2—0.6	0.25
Milch (Kuh)	0.02—0.04	0.10—0.25	0.1—0.5	0.28—0.3
Ei	0.08—0.14	0.25—0.3	0.8	0.8—1.8
Weizen (Vollkorn)	0.5—1.0	0.18—0.25	3—8	0.5—1.5
Weizenkleie	0.5—1.0	0.6	25—30	2—3
Roggen (Vollkorn)	0.24—0.42	0.15—0.20	1.3—2.7	1—2
Mais (Vollkorn)	0.30—0.40	0.05—0.20	1.0—3.0	0.3—0.8
Hefe (Brauereihefe)	3.0—15.0	3.5—8.0	10.0—50.0	12.0—25.0
Erbsen (grün)	0.4—0.8	0.16—0.28	0.7—2.1	0.38—1.0
Bohnen (grün)	0.0—0.25	0.20—0.28	0.2—0.6	
Sojabohnen	0.3—1.4	0.30—0.5	4—20	1.2
Spinat	0.06—0.22	0.16—0.36	0.4—1.7	0.12
Salat (Kopfsalat)	0.05—0.1	0.05—0.15	0.2—0.3	
Karotten	0.06—0.07	0.05—0.10	0.4—1.5	0.05—0.25
Kartoffel	0.09—0.18	0.03—0.04	1.2—1.3	0.2—0.7
Tomate	0.06—0.12	0.04—0.05	0.3—0.6	0.1—0.4
Kohlarten	0.1—0.2	0.05—0.10	0.1—0.4	0.1—1.4
Apfel	0.001—0.04	0.004—0.02	0.09—0.5	0.0—0.006
Birnen	0.03—0.04	0.02—0.12	0.2—0.3	0.03—0.3
Zwetschen	0.01—0.05	0.02—0.1		0.03—0.3
Johannisbeeren rot	0.06—0.1	0.01—0.02		
Johannisbeeren schwarz	0.02—0.08	0.01—0.02		
Banane	0.05—0.16	0.05—0.075	0.3—0.6	0.18

Die Diagnose kann durch Untersuchung des Riboflavin-Sättigungsgrades des Organismus gesichert werden. Die Untersuchung der Riboflavinausscheidung im 24 Stunden Urin im Nuchternharn und am sichersten nach intravenöser Belastung mit Riboflavin ist geeignet, einen Einblick in den Sättigungsgrad zu geben (Riboflavinbestimmung im Urin siehe in (4) und (8)). Normalerweise werden am Tage 750—1250 γ Riboflavin ausgeschieden (9). Werte unter 200 γ sind als pathologisch anzusehen. Zur Belastung verwendet man 1 mg Riboflavin bei intravenöser Zufuhr im Nuchternzustand. Die Ausscheidung in den nächsten vier Stunden soll nicht weniger als 200 γ betragen; in normalen Fällen 250—700 γ (154). Ein pathologischer Ausfall der Riboflavinbelastung beweist einen Mangelzustand.

In seltenen Fällen kann unter relativ akut auftretenden Krampf- und Kollapsercheinungen das tödliche Ende eintreten. Im allgemeinen ist die Prognose bei richtiger Therapie außerordentlich günstig.

Durch tägliche Zufuhr von 15 mg Riboflavin bei Störungen von seiten des Ver-
dauungstraktes, die zu einer ungenügenden Aufnahme von Riboflavin führen, sowie bei anderen Erkrankungen, bei denen eine ungenügende Aufnahme von Riboflavin vorliegt, ist eine Besserung zu erwarten. In mehreren Fällen ist eine Besserung der Symptome beobachtet worden, welche die

GYORGY (4) STEFF KUNYAU und SCHROEDER (8) (370)) Auch ein quantitativer microbiologischer Nachweis ist möglich

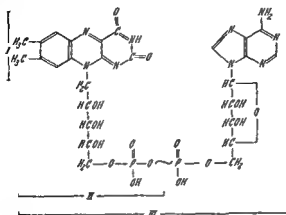
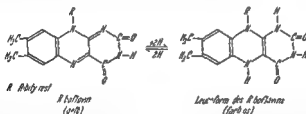


Abb 38 Strukturformel der Flavinofermente

- I Isoalloxazin
- II FMN (Flavinmononucleotid)
- III FAD (Flavinadenindinucleotid)
- ~ P Energiereiche Phosphatbindung

Das gelbe Vitamin B₂ kann reversibel zur farblosen Verbindung reduziert werden und verdankt dieser Eigenschaft seine Funktion als Reduktokatalysator im Zellgeschehen. Unter Bildung von Dihydroxyflavin wird Wasserstoff in Stellung 1 und 10 angelagert.



Riboflavin kommt in der Natur (Milch, Leber, Niere, Herzmuskel, Hefe, Tumorgewebe, keimende Körner u. a.) in freier und in gebundener Form als Riboflavin-5-phosphat (FMN) und Flavinadenindinucleotid (FAD) vor. Die beiden gebundenen Formen haben im Stoffwechsel die Funktion von Cofermenten und sind zum größten Teil an einen Eiweißträger gebunden. Jede der Formen kann vom menschlichen Körper als Vitamin verwandt werden, da es durch die Verdauungsfermente aus der gebundenen Form freigesetzt wird.

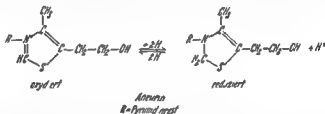
Die biologische Synthese des Vitamins ist bis jetzt nicht bekannt. Darmbakterien (*Bacillus proteus vulgaris*, *aerogenes*, *mesentericus*, *vulgatus*, *fredericus*, *alcaligenes*, *E. coli*) sowie viele Mikroorganismen und Pflanzen können das Vitamin bilden (124). Hoher differenzierte Lebewesen besitzen diese Fähigkeit nicht. Der Bedarf des Menschen wird durch die Zufuhr mit der Nahrung und zum kleinen Teil durch die Tätigkeit der Darmbakterien gedeckt.

Carboxylase Mangel an Vitamin B₁ führt zur *Beri Beri* Aneurin (Thiamin) wurde 1926 von JANSEN und DONATH (158) kristallin dargestellt Die Strukturformel und Synthese des Vitamins publizierten eine Dekade später die Arbeitsgruppen von WILLIAMS (159) und GREW (160), ANDERSON und WESTPHAL (161), TODD und BERGEL (162) 1937 berichteten LOHMANN und SCHUSTER (163) über die kristalline Darstellung und Struktur der Cocarboxylase, dem Pyrophosphatester des Aneurins (in der englischen Literatur als Thiaminpyrophosphat bezeichnet)

Carboxylase findet sich ubiquitär in der Natur und spaltet aus vielen organischen Verbindungen CO₂ ab Die Reaktionen sind der Bilanz nach aufgeklärt, dem Mechanismus nach jedoch unklar Die Aneurin (Thiamin) carboxylasen spalten, soweit bis heute bekannt ist, nur die α ketocarbonsäuren in die entsprechenden Aldehyde und Kohlensäure Bei manchen Substraten scheint neben dem Aneurin (Thiamin) pyrophosphat noch ein zweiter organischer Cofaktor, die α Liponsäure, eine Rolle zu spielen Neben den Aneurincarboxylasen gibt es in der Natur noch andere Carboxylasen die ohne Mitwirkung von Vitamin B₁ Substrate des Stoffwechsels angreifen Manche dieser Carboxylasen benötigen das Vitamin B₆ (Pyridoxal) als Cofermment andere Mangan

Über die Chemie der Apofermente der Carboxylasen weiß man bis heute nur wenig GREEN und Mitarbeitern (164) sowie KUBOWITZ und LUTTGENS (165) ist es gelungen die Apofermente der Hefe Pyruvatcarboxylasen von den Cofermmenten zu trennen und weitgehend zu reinigen Eine Kristallisation der Apofermente ist aber nicht erreicht worden Man kann jedoch annehmen, daß die Apofermente reine Eiweißkörper sind und damit den Gesetzen des Eiweißstoffwechsels des Organismus unterliegen

Vitamin B₁ (Aneurin, Thiamin, Anti Beri Beri Faktor) ist eine leicht wasserlösliche organische Base Das Molekül besteht aus zwei heterocyclischen Ringen, einem Pyrimidinderivat und einem Thiazol, die durch eine Methylengruppe miteinander verbunden sind LIPMANN (167) zeigte, daß der Thiazolring des Moleküls mit Hydrosulfit reversibel reduziert werden kann



Es ist nicht bekannt, welche Bedeutung diese Reaktion im Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus des Vitamins hat Durch Oxydation können sich zwei Moleküle Aneurin nach Spaltung des Thiazolrings zu einem Disulfid zusammenlagern Das Disulfid kann durch Cystein oder Glutathion zum Aneurin reduziert und durch Erhitzen bzw Oxydation in das gelbe Thiochrom das sich durch seine intensive blaue Fluoreszenz zum quantitativen Nachweis eignet, übergeführt werden (GROVER (4)) In alkalischer Lösung öffnet sich der Thiazolring Titriert man die Verbindung zum Neutralpunkt zurück, so schließt sich der Ring wieder Während der Ringöffnung wird eine Sulfhydrylgruppe frei Es ist möglich, daß der Wirkungsmechanismus der Cocarboxylase mit dieser Ringöffnung und schließung zusammenhängt (168)

Durch Reduktion wird Aneurin in das 2,5 Dimethyl 4 aminopyrimidin und das 4 Methyl 5 oxyäthylthiazol gespalten Die beiden Bruchstücke können vom tierischen

fang der Retention des Vitamins. Gleichzeitige Verabfolgung von Casein begünstigt die Aufnahme von Riboflavin in der Leber. Diese Wirkung wird zu etwa 30% auf den Methioningehalt des Caseins zurückgeführt, da auch Methionin allein die Aufnahme von Riboflavin in der Leber unterstützt (134). Bei Eiweißmangel wird das gebundene Riboflavin in der Leber abgebaut und durch die Niere ausgeschieden, während die Konzentration an freiem Riboflavin in der Leber relativ konstant bleibt. Die Leber und auch die Muskulatur können das Dinucleotid (FAD) nicht mehr synthetisieren. Die Gesamtausscheidung an Riboflavin im Urin steigt daher bei Eiweißmangel an (135).

At

an

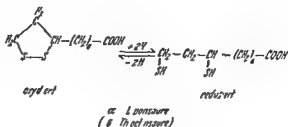
nicht weniger als 200 γ bei normaler Kost sowie von nicht weniger als 20% einer gegebenen Testdosis von 1–10 mg eine normale Sättigung des Organismus anzeigen.

Beim wachsenden Säugetier ebenso wie bei Microorganismen hat das Vitamin die Wirkung eines Wachstumsfaktors. Riboflavin ist die einfachste der natürlich vorkommenden Verbindungen, die diese Aktivität besitzen. Eine Reihe von Substanzen, die sich durch kleine strukturelle Unterschiede (Strukturanaloga) von dem natur-

minaktivität verloren. Andere Strukturanaloga (z. B. 6,7-Dichlor-8-D-riboflavin) wirken als Antivitamine (Antimetaboliten) antagonistisch und hemmen die Riboflavinwirkung im Wachstumstest oder in enzymatischen Versuchen durch kompetitive oder andere Mechanismen (136). Aus der Gruppe dieser Stoffe sind als Malaria-mittel bekannten Pharmaca wie Atebrin und Chinin von besonderem Interesse. Ein Teil der heute modernen Malaria-mittel wurde auf Grund dieser Erkenntnisse entdeckt.

Die Flavinnucleotide sind als prosthetische Gruppen mit einer Eiweißkomponente zum vollen funktionsfähigen gelben Ferment fest verbunden. Die Dissoziationskonstante, die ein Ausdruck für den Grad der Bindungsfestigkeit zwischen der

allein in der Leber, in Bakterien, Hefe und Pflanzen. Als freie Säure ist sie fettloslich in gebundener Form jedoch wasserloslich. Die kristalline Darstellung und Aufklärung der Struktur gelangen erst in jungster Zeit. Die 6,8 Dithiooctansäure (6,8 Dithiocapronsäure) kommt als Disulfid in der Dimercapto- oder wahrscheinlich auch in der Mono S acyl monomercaptoform vor



In vivo w

Bildung d
tes ist bis

und den Kreislauf der Verbindung im Körper liegen keine Daten vor. Die α Liponsäure ist ein Vitamin. Eine Mangelkrankung beim menschlichen Organismus ist bis jetzt nicht bekannt.

Im Organismus entsteht die Carboxylase durch eine Aneurinkinase aus ATP mit Aneurin (171)



Die Spaltung wird durch eine Pyrophosphatase an der Pyrophosphatbindung in ähnlicher Weise wie bei anderen Cofermenten (DPN, TPN, FAD) bewirkt. Das mit der Nahrung zugeführte Aneurin gelangt im Dunndarm leicht zur Resorption. Tagliche Mengen von über 5 mg werden zerstört oder unverändert im Stuhl wieder ausgeschieden. Die bakterielle Synthese findet im Colon statt und spielt als Vitaminquelle quantitativ kaum eine Rolle. Vollblut enthält bei Menschen zu etwa 7,5% Aneurin (die Konzentration wird je nach der Bestimmungsmethode (Phycomyces oder Thiochrommethode) von 2–16% angegeben) (ROBINSON (8)). Ein kleiner Teil (1%) ist im Plasma als freies Aneurin, der Rest in phosphorylierter Form in den Blutzellen gebunden. Der Austausch des Aneurins zwischen interstitieller Flüssigkeit und Zellinnerem geht in beiden Richtungen leicht vonstatten. Die Cocarboxylase wird in den Zellen enzymatisch gebildet. Aneurin findet sich in allen Organen. Dabei enthält die Skelettmuskulatur 50%, die Leber 30% des gesamten Aneurins des Körpers. Herz 200–300%, Leber, Hirn, Niere 100%, Muskulatur 50% Gesamtaneurin, das freie Aneurin der Gewebe beträgt 1–4%, periphere Nerven enthalten etwa 50% freies und 100% gebundenes Aneurin (8).

Eine Speicherung des Aneurins findet nicht statt. Im Urin ist regelmäßig freies Aneurin sowie das Spaltprodukt der Thiaminase, das Pyramin, enthalten, jedoch keine Cocarboxylase.

Die Aneurinfermente greifen nur α Ketocarbonsäuren an, aus denen sie Kohlendioxid abspalten. Die Wirkungsgruppe der Fermente ist nach dem heutigen Wissensstand das Aneurin, das wahrscheinlich über das Pyrophosphat und Magnesium an die Eiweißkomponente gebunden ist. Nach KUBOWITZ und LUTTGENS (165) enthält das wirksamste Fermentpräparat, das sie isoliert haben, 1 Grammatom Magnesium und

zum B_2 Mangel kommt es bei B_2 Mangel nicht zu Anorexie. Bei jungen Tieren, vor allem bei der Ratte, findet sich als entscheidendes Leitsymptom der Wachstumsstillstand. Dem Auftreten der klinischen Symptome läuft ein Absinken der Riboflavinausscheidung voraus.

Bei Vitamin B_2 Mangel sinkt die Riboflavinkonzentration in allen Geweben ab. In Herz und Leber ist die Konzentration an Flavinadenin dinucleotid besonders herabgesetzt (141). Der Vitamingehalt der Rattencornea, der unter normalen Bedingungen sehr hoch ist, nimmt proportional zur Zufuhr von Riboflavin durch die Nahrung ab. AXELROD und seine Mitarbeiter (142) fanden bei Riboflavinmangel eine Verminderung der Xanthinoxidase (Oxydation von Hypoxanthin und Xanthin zur Harnsäure) in der Rattenleber, die durch Riboflavindarreichung sofort ausgeglichen werden konnte. Auch die Aktivität der D-Aminosäureoxidasen in Leber und Niere ist bei Riboflavinmangel herabgesetzt. Weiterhin treten bei Riboflavinmangel Störungen des Zuckerumsatzes auf (MORGAN (143), BEIGLEBOCK (144)). Über Veränderungen des Fettstoffwechsels liegen keine experimentellen Befunde vor, doch muß angenommen werden, daß die β -Oxydation der Fettsäuren, an der die gelben Fermente als Wasserstoffacceptoren beteiligt sind, bei Riboflavinmangelzuständen gestört ist.

Anatomische Veränderungen der Nebennierenrinde der Ratte unter Riboflavinmangelernährung weisen auf Störungen des Steroidhaushaltes hin (140). Der niedrige Blutdruck, die Kollapsneigungen und die Magendarmstörungen des Hundes können ebenfalls als eine Nebennierenrindenaffektion aufgefaßt werden. Die Inaktivierung der Oestrogene durch die Rattenleber erfordert die Wirksamkeit der gelben Fermente, ist aber nicht bekannt, wie sich eine mangelnde Inaktivierung der Oestrogene bei Riboflavinmangel auswirken kann. Der Einfluß von Riboflavinmangel auf den Eiweißhaushalt ergibt sich aus den Beziehungen des Vitamins zu den Aminosäureoxidasen. Die Ausscheidung der Nahrungsaminosäuren ist vermehrt. Mangelhafter Aminosäureabbau kann zu toxischen Erscheinungen führen, die sich durch Fütterung von verschiedenen Aminosäuren (L-Cystin, L-Tryptophan, L-Tyrosin, L-Histidin, Glycin, D-Glutaminsäure) bei Tieren unter Riboflavinmangel diät erzeugen lassen (145).

Die Folgen eines Riboflavinmangels machen sich an isolierten Organen durch herabgesetzten Sauerstoffverbrauch bemerkbar (146). Der Grundumsatz ist jedoch nicht verändert. Von den Organfunktionen sind unter Riboflavinmangel die Salzsaureproduktion und der Sehorgan gestört. Die normale Magenschleimhaut enthält hohe Konzentrationen an Riboflavin und seinen Nucleotiden (10,9 γ Riboflavin pro Gramm Frischgewicht, 9,2 Riboflavinnucleotid pro Gramm Frischgewicht (147)). Anacidität ist ein frühes Symptom der Mangelkrankung. Wahrscheinlich ist das gelbe Ferment im Rahmen der hohen Energieanforderungen für die Salzsaureproduktion unentbehrlich. Die Anacidität dürfte auch eine der Ursachen der später auftretenden Anämie sein. Über die Funktion des Vitamins beim Sehorgan liegen eine Reihe von Beobachtungen vor, die es für möglich erscheinen lassen, daß das Vitamin eine Rolle als Lichtacceptor spielt. Während das Vitamin A an dem Rhodopsinmechanismus der Dunkeladaptation beteiligt ist (HILBRAND und WALD (148)), scheint das Vitamin B_2 im retinalen Pigment die Lichtadaptation möglich zu machen. Die physikalische Eigenschaft des Pigments, kurzwelliges Licht in langwelliges Fluoreszenz umzuwandeln, für welche das Auge eine maximale Empfindlichkeit besitzt, ist dabei vielleicht ausschlaggebend (149). Daneben kommt dem Riboflavin sowohl am Conus retinae als auch in der Cornea (mit einem Gesamtflavingehalt von 181 $\gamma\%$ (150))

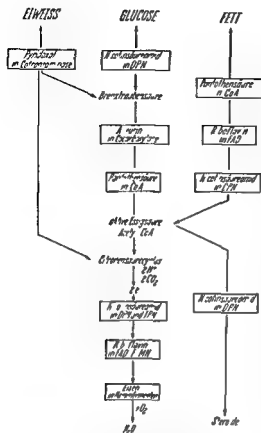


Abb 41 Die Stellung der Vitamine in Glykolyse, oxydativem Endabbau Fett und Steroidumbau

eine Glucosurie zum Verschwinden bringen und die gestorte Glykogenbildung in der Leber normalisieren

Die Beziehung zwischen Vitamin B₁ und dem Schilddrüsenhormon ist durch die Einwirkung des Thyroxins auf den energieproduzierenden Apparat der Zellatmung gegeben. Überproduktion des Schilddrüsenhormons führt zu einem erhöhten Bedarf an Substraten für die vermehrten Oxydationsvorgänge. Die Substrate werden aus dem Glykogen über die Brenztraubensäure unter Vermittlung der Carboxylase an den Citronensäurecyclus geliefert. Im Citronensäurecyclus selbst muß laufend 1 Ketoglutarat decarboxyliert werden. Daher ist es verständlich, daß unter Bedingungen der Überproduktion des Schilddrüsenhormons bei vermehrtem Verbrauch an Substrat vermehrt Aneurin benötigt wird (8). Ist nicht genügend Carboxylase bzw. Aneurin vorhanden, so kann die Schilddrüsenwirkung hinsichtlich des vermehrten Sauerstoffverbrauches auch bei einer pathologischen Überproduktion ausbleiben, da nicht genügend Substrate für die biologische Oxydation synthetisiert werden können.

Die Bedeutung optimaler Aneurinzufuhr kann an verschiedenen physiologischen Funktionen gezeigt werden. Die Kohlenhydratverwertung durch den arbeitenden Muskel wird durch Aneurin gebessert (178). Von allgemein biologischer Bedeutung ist die Wachstumswirkung des Vitamins, die als Indikator zur quantitativen

Stapelung oder Verbrennung abhängt. beeinflussen diese Faktoren auch den Bedarf des Organismus an Aneurin. Berechnet man überschlagsweise den Aneurinbedarf des menschlichen Organismus bei vorwiegender Kohlenhydratnahrung, so kommt man zu einem Verhältnis von 1 mol Aneurin pro 10⁴ mol Glucose (20 γ Aneurin pro 110 g Glucose).

Bei der Fettverbrennung spart der Organismus das Vitamin, da hierbei die Brenztraubensäurestufe nicht durchlaufen werden muß (LYNEN (46)). Daher spart auch fettreiche Nahrung das Vitamin, während kohlenhydratreiche Nahrung den Verbrauch steigert. Auch eiweißreiche Diäten sparen Vitamin B₁, wenn auch nicht in gleichem Maße wie Fett, da ein Teil der Aminosäuren durch Transaminierung in Brenztraubensäure übergeführt wird.

Aus den Beziehungen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin ergibt sich auch eine Wechselwirkung zwischen Aneurin und Insulinverbrauch. Mangel an Aneurin führt zu Insulinresistenz (176, 177). Die Zufuhr von Vitamin B₁ kann in manchen Fällen

krankung bei Kindern in Alabama beschrieben und das Symptom fast in allen Fällen gefunden. Die Cheilosis ist jedoch nicht für die Erkrankung pathognomonisch. Die trockene Lippenschleimhaut besonders der Mundwinkel wird zunächst umschrieben blaß, maceriert im Laufe einiger Tage und reißt zu tiefen Rhagaden ein, die sich entlang der Lippenränder über das Lippenrot hinaus in die Mundwinkel hineinschieben und schließlich mit gelben Borken belegt werden (Abb. 40). Auch die übrigen Teile der Lippen können später befallen sein. Die Rhagaden infizieren sich. Die umgebende Haut wird fortschreitend ekzematös verändert. Im Munde kommt es zu Glossitis und Wangenschleimhautveränderungen. Die Zunge wird an der Spitze und an den Rändern glatt, glänzend und trocken, zunächst dunkelrot und später, wenn das Blut anmischt, ist blaß. Die Papillen sind atrophisch.



Abb. 40 Cheilosis bei Riboflavinmangel
(Fall von T. D. SPIES)

Die Mangelerscheinungen greifen in Form von chronisch atrophischen Schleimhautentzündungen auf Oesophagus und Magen über. Die Salzsäuresecretion nimmt ab. Im Darm kommt es zu allgemeinen Verdauungsstörungen (Durchfall, Meteorismus). Der Stuhl enthält reichlich Fettsäuren und Neutralfette. Auch die Vaginalschleimhaut beteiligt sich mit Pruritus und schmerzhaften Entzündungen an den allgemeinen Schleimhautveränderungen. VAKKOTI (9) weist auf die gelegentlich vorkommenden chronisch entzündlichen Beteiligungen der Atemwege hin.

Die Veränderungen der Mundwinkelschleimhaut breiten sich oft zu einer seborrhoeischen Dermatitis aus. Besonders die Nasolabialfalten, schließlich auch die Augenlider, Nasenflügel, Ohreingänge und Muscheln werden befallen. Ekzeme verschiedenster Morphologie werden an Scrotum, Penis und Vulva beobachtet.

An den Augen kommt es zu Conjunctivitis, die Sehkraft läßt nach. Die Patienten werden mehr und mehr lichtscheu.

Im Blut findet man im späteren Stadium der Erkrankung macrocytäre bis microcytäre hyper- und hypochrome Anämien ähnlich wie bei der Pellagra. Im Knochenmark treten keine Megaloblasten auf.

Für die Diagnose ist die Distananamnese wichtig (Tab. 38). Cheilosis und Conjunctivitis weisen besonders auf die Ursache der Erkrankung hin. Die Augensymptome sind neben der Cheilosis die häufigsten. Ein Therapieerfolg mit Vitamin B₂ weist auf die Diagnose hin. Keines der Symptome ist pathognomonisch. Die anguläre Stomatitis kann bei Infektionskrankheiten auftreten, die Zungenveränderungen sehen denen der Perniziosa ähnlich, wenn auch dort die Farbe durch den Bilirubin-gehalt des Serums mehr ins Gelbliche geht. Die Abgrenzung gegen die perniziose Anämie gelingt durch den Knochenmarksbefund. Die Oesophagusbeschwerden gleichen dem Plummer-Vinson-Syndrom und müssen von der Eisenmangelanämie ab-

Pathologie des Aneurinmangels

Die *Geschichte* der Beri Beri beginnt in chinesischen Handschriften des 7. Jahrhunderts mit einer Beschreibung der Symptome dieser Krankheit. Fast 1000 Jahre später trat, zu einer Zeit, in der polierter Reis als Nahrungsmittel eingeführt wurde, die Krankheit in Yedo (heute Tokio) als sogenannte Yedoseuche auf. 1627 beschreibt BONTIUS in Batavia die Erkrankung als erster unter dem Namen Beri Beri der dem hindustanischen Beri (d. i. Schaf, entsprechend dem schafähnlichen Gang der Kranken) zugeschrieben wird. 1882 erscheint ein Bericht von BÄELEZ (181) über Beobachtungen an Beri Beri Kranken, in dem die Krankheit als endemische Polyneuritis, ähnlich den gelegentlich in Europa beobachteten Fällen, aufgefaßt wird. Exakte Angaben über die Zusammenhänge zwischen der Ernährung und der Krankheit machte der japanische Marinearzt TAKAKI (VEDDER (182)). Er erreichte bei der japanischen Marine durch Ersatz der Reiskost durch Fleisch (Eiweiß) und Gemüse eine Senkung der Morbidität von 23% auf 0,5%. Die Experimente des holländischen Arztes EIJKMAN (183) in Ostindien erbrachten dann den Beweis für die Beziehung zwischen dem geschälten Reis und der Krankheit. Er beobachtete bei Laboratoriumshühnern, die mit Speiseresten der Krankenhäuser gefüttert wurden, eine Beri Beri ähnliche Erkrankung (die sog. Geflügelpolyneuritis), die wieder heilte, wenn man die Nahrung änderte oder dem polierten Reis Reishautchen zusetzte. VORDERMANN (184) teilte dann eine Statistik über die Beri Beri in javanischen Gefängnissen mit: nach der die Gefangenen bei einer Ernährung mit weißem poliertem Reis in einem Verhältnis von 1 : 39 erkrankten, bei Ernährung mit unpoliertem Reis jedoch im Verhältnis von 1 : 10725. Nach diesen Entdeckungen konnte die Krankheit durch diätetische Maßnahmen weitgehend beherrscht werden (COWGILL (185)). Noch heute gehört sie jedoch im fernen Osten zu den häufigsten Erkrankungen. Im Jahre 1911 isolierte FUNK (186) einen Anti Beri Beri Stoff, eine stickstoffhaltige Base, die er Vitamin nannte. (Der Name wurde später der ganzen Klasse von Wirkstoffen der Nahrung zuerteilt.) Von FUNKs Entdeckung bis zur Konstitutionsaufklärung des „Vitamin B₁“ vergingen noch fast 20 Jahre. PETERS (187) hat dann in Experimenten mit polyneuritischen Tauben den Nachweis erbracht, daß Aneurin eine wesentliche Rolle im Brenztraubensäurestoffwechsel spielt.

Die Taube ist das klassische Versuchstier der *experimentellen Beri Beri*. Etwa 20–30 Tage nach dem Beginn einer Vitamin B₁ freien Ernährung nimmt die Fresslust der Tiere ab, sie werden mude, muskelschwach und apathisch. Gewicht und Körpertemperatur sinken. Es kommt zu Störungen der Funktion des Verdauungstraktes. Schließlich erscheinen charakteristische Symptome des Herzens und des Nervensystems: Herzsymptome mit Tachycardie und schweren EKG-Veränderungen, schlaffe und spastische Lähmungserscheinungen. Der Gang wird unsicher, die Tiere fallen zur Seite und halten sich mit den Flügeln aufrecht. Frühzeitig entwickelt sich ein Opisthotonus, später allgemeine Muskelkrämpfe, die besonders bei Berührung ausgelöst werden. Schließlich kommt es zur Lähmung der Atemmuskulatur und zum Tod. Die Symptomatik der Beri Beri anderer Laboratoriumstiere unterscheidet sich im Prinzip wenig von diesem Bilde. Der Schwerpunkt der Erscheinungen kann von Tier zu Tier wechseln. EIJKMAN (183) beschrieb bereits bei seinen Hühnern den unsicheren Gang auf der Hühnerstange und den Opisthotonus. Ratten reagieren zunächst mit Gewichtsabnahme, deren Verhinderung als biologischer Test zum Nachweis von Vitamin B₁ benutzt wurde, schließlich mit Appetitlosigkeit, Untertemperatur, Bradycardie.

gesamten wasserlöslichen Vitamine in physiologischen Konzentrationen enthält, greifen 2 mg Riboflavin pro Tag werden als optimale Erhaltungsdosis angesehen (Tab 39, (227, 371)). Schließlich muß auf hinreichende Ernährung geachtet werden Milch, Eier, Fleisch (Leber und Niere) sowie Fisch, Hefe, Bananen, Käse enthalten das Vitamin in reichlichen Konzentrationen

Tabelle 39 *Taglicher Bedarf an Vitaminen der B Gruppe nach Committee on Food and Nutrition, National Research Council (227)*

	Alter Jahre	Aneurin mg	Riboflavin mg	Nicotinsäure mg
Kind	1—3	0,6	0,6	4
	4—6	0,6	0,9	6
	7—9	0,8	1,2	8
Jugendlicher	10—12	1,3	1,8	12
	13—15	1,5	2,0	15
	16—20	1,8	2,5	17
Mann unbeschäftigt leichte Arbeit schwere Arbeit		1,2	1,8	12
		1,5	1,8	15
		1,8	1,8	18
Mädchen	10—12	1,0	1,5	10
	13—15	1,3	2,0	13
	16—20	1,0	1,8	15
Frau unbeschäftigt leichte Arbeit schwere Arbeit Gravidität Lactation		1,0	1,5	10
		1,2	1,5	12
		1,2	1,5	15
		1,5	2,5	15
		1,5	3,0	15

Physiologie und Klinik der Aneurin-(Thiamin-)fermente

Physiologie des Aneurins (Thiamins) und seiner Fermente

Die Geschichte der Aneurinfermente beginnt im Jahre 1911 mit der Entdeckung von NEUBERG und KARCEAG (155), daß Hefepräparationen durch ein Ferment Carboxylase aus organischen Verbindungen Kohlensäure abspalten. Zwanzig Jahre später beobachtete AVHAGEN (156), daß die Carboxylaseaktivität durch Waschen der Hefe verlorengeht, durch Zusatz des Waschwassers zur gewaschenen Hefe jedoch wieder gewonnen werden kann. Zwei für die Carboxylaseaktivität notwendige Faktoren gehen aus der Hefe in das Waschwasser über: Magnesiumionen und eine organische, hitzestabile Verbindung. AVHAGEN nannte den organischen Faktor Cocarboxylase und fand ihn außer in der Hefe in vielen tierischen Geweben. Im gleichen Jahre zeigte SIMOLA (157), daß Cocarboxylase im biologischen Test Vitamin B₁ ersetzen kann und außerdem in den Geweben von Beri-Beri-Tieren in geringerer Konzentration vorhanden ist als in den Geweben normaler Tiere. Damit wurde die Beziehung zwischen der Cocarboxylase, dem Vitamin B₁ und der Beri-Beri gefunden. Vitamin B₁ (Aneurin, in der angelsächsischen Literatur meist Thiamin) ist die Wirkungsgruppe der

substrat durch Hemmung des Citronensäurezyklus an irgendeiner Stelle experimentell gedrosselt wird (Abb 29 S 106) Mangel an Aneurin Vergiftung mit Fluoressigsäure oder mit arseniger Säure verhindern den Abbau der Brenztraubensäure (Arsenige Säure verbindet sich mit der α Liponsäure aus Fluoressigsäure entsteht in der Zelle die todtlich wirkende Fluorcitronensäure) Auch der hypoglykämische Krampf wird durch Mangel an Oxydationssubstraten ausgelöst Die menschliche Beri Beri unterscheidet sich im allgemeinen nicht von der experimentellen Tier Beri Beri Der Schwerpunkt der Symptome liegt entweder auf dem Nervensystem oder auf dem Herzen Hierbei mag eine besondere Disposition im Spiele sein

Klinik der Beri Beri

Die Krankheit ist auch heute noch im fernen Osten endemisch verbreitet im Zusammenhang mit den Ernährungsgewohnheiten der Bewohner in Indien Indonesien den Philippinen China und Japan 1947 wurden auf den Philippinen noch 132 Todesfälle pro 100000 Einwohner beobachtet eine Mortalität die der bei der Tuberkulose beobachteten entspricht (SALCEDO (189)) Auch in Europa und Nordamerika besteht eine ständige Disposition für das Auftreten von Mangelerscheinungen da die übliche Alltagsnahrung den Bedarf an Aneurin eben deckt Tatsächlich wird immer wieder über das Auftreten von 2 T schweren Beri Beri Fällen in allen europäischen Ländern und Nordamerika berichtet (siehe (8)) Bevorzugt in Industriezentren und Städten treten in allen sozialen Schichten (zum Unterschied gegenüber den Vitaminosen D C und A die hauptsächlich die ärmere Bevölkerung betreffen) sporadische Fälle und wie 1930 in Ungarn Endemien auf Wirklich häufig ist die Krankheit aber nur in den Ländern in denen Reis Hauptnahrungsmittel ist vor allem seitdem er maschinell von seiner Hülle befreit und damit seines Vitamingehaltes beraubt wird Eingeborene die den Reis nicht besonders bearbeiten erkranken gewöhnlich nicht Die Erkrankung findet sich bei Frauen während der Schwangerschaft und in der Lactation bei jungen Männern schließlich bei brustmilchernährten Säuglingen gehäuft Im allgemeinen erkranken Frauen seltener als Männer

Folgende *Entstehungsmechanismen* der Beri Beri kommen vor

Mangelhafte Vitaminzufuhr entsteht bei einseitiger Reisernährung oder anderen Ernährungsformen die einseitig sind wie die Brustmilchernährung bei Vitaminmangel der Mutter die modernen einseitigen Kostformen die Diäten bei Idiosynkrasien Magen Nieren oder Herzkrankheiten und die Ernährung von Geisteskranken und Anstaltsinsassen

Mangelhafte Vitaminresorption spielt vermutlich bei chronischen Magendarmkrankheiten, Enterocolitis Sprue usw eine Rolle

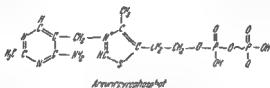
Zu mangelndem Einbau des Vitamins in das Coferment und mangelnder Synthese der Apofermente kommt es bei Eiweißmangelernährung und Krankheiten der Leber

Kohlenhydratreiche Ernährung hoher Alkoholverbrauch körperliche Anstrengung (schwere Arbeit und Sport) Gravidität (besonders bei Erbrechen) Lactation Wachstum hohe Außentemperatur (in tropischen Gegenden) Diabetes mellitus chronisches Fieber (Malaria) Morbus Basedow erhöhen den Vitaminbedarf und disponieren dadurch zur Hypovitaminose

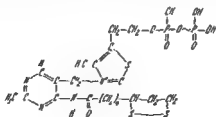
Die klassische Beri Beri ist durch *cardiovasculäre* Erscheinungen durch *Ödeme* und durch *polyneuritische* Symptome charakterisiert

Organismus (Ratten, Kaninchen, Taube) wieder zum Aneurin zusammengesetzt werden, wenn die Pyrimidinhalfte durch Anbringung einer Aminoethyl- oder Oxy-methylgruppe an Stelle der einfachen Methylgruppe etwas reaktionsfähiger gemacht wird (8). Die unveränderten Spaltstücke kann der tierische Organismus nicht wieder zum Vitamin zusammensetzen. Aneurin ist die einzige im Stoffwechsel bekannte Thiazolenthaltende Verbindung, die für das Leben unbedingt erforderlich ist. Protozoen, Pilze, Bakterien und die meisten Pflanzen können die beiden Ringe selbst aufbauen, sind also zur Totalsynthese des Vitamins befähigt. Das Vitamin ist ubiquitär verteilt und offenbar für jede Art von lebendiger Funktion obligatorisch. Im menschlichen Körper wird das Molekül durch ein Ferment Aneurinase (Thiaminase) in die beiden Ringe gespalten, der Pyrimidinanteil wird im Urin als Pyrimidin, der abgebaute Thiazolring als Sulfat und Neutralschwefel ausgeschieden.

Das Coferment der Carboxylase, Aneurinpyrophosphat hat die chemischen Eigenschaften vieler anderer Cofermente, es ist thermostabil, dialysierbar und enthält eine Pyrophosphatgruppe, die zu den energiereichen Phosphatverbindungen gehört.



Entsprechend dem Disulfid des Aneurins findet man auch ein Disulfid der Carboxylase, das jedoch biologisch nicht mehr wirksam ist. Außer dem Pyrophosphatderivat des Aneurins kennt man das Aneurinmonophosphat, Aneurintriphosphat und das Lipo Aneurinpyrophosphat. Aneurinmonophosphat und Aneurintriphosphat kann man synthetisch herstellen. Aneurinmonophosphat hat wie das Aneurin keine Cofermentfunktion, soweit bis heute bekannt ist. Aneurintriphosphat kann die Carboxylase in der Hefe ersetzen, ist jedoch bis heute noch nicht in biologischem Material nachgewiesen worden. Lipo Aneurinpyrophosphat (Lipo Thiaminpyrophosphat) wird als Coferment verschiedener Carboxylasen postuliert (170). Es ist das Conjugat der α Liponsäure (α lipoic acid) und des Aneurin (Thiamin) phosphates.



*Conjugat von α Liponsäure und
Aneurinpyrophosphat*

Die α Liponsäure (α lipoic acid) hat eine kurze Geschichte. Sie wurde 1941 von DEWEY (169) in Protozoenkulturen als Wachstumsfaktor entdeckt. Seitdem hat sie verschiedene Namen bekommen: Protogen A, pyruvatoxydierender Faktor, 6 Thioctinsäure u. a. Sie findet sich in der Natur weit verbreitet, in tierischen Organismen vor

tienten auch ihre Hände und Arme nicht mehr gebrauchen und werden hilflos. Die Lähmungen der Extremitäten können zu Kontrakturen und Deformationen führen. Schließlich werden Vagus und Hirnnerven betroffen: Opticusneuritis, Doppeltsehen, Heiserkeit und Aphonie, gelegentlich Zwerchfelllähmung und Incontinentia alvi et urinae werden beobachtet. Das Zentralnervensystem wird im Gegensatz zur Pellagra in der Regel kaum in Mitleidenschaft gezogen, wenn es nicht in Form der Wernicke'schen Krankheit akut zu einem cerebralen ausgebildeten Zustandsbild kommt.

Die *cardio-asculare* Form der Krankheit beginnt mit leichten Kreislaufbeschwerden in Form von Herzklopfen, leichter Atemnot bei Anstrengungen und flüchtigen Knochelödemen. Die Frequenz ist in der Ruhe niedrig und wird bei Belastungen schnell tachycard. Im EKG findet man vor allem Abflachung oder Negativität der T-Welle, Niederspannung, QRS-Verlängerungen, seltener Überleitungsstörungen (GRIFFITH (192), HOLZWANN (193), BLANKENHORN (194), AALMEER (195)). Die Symptome gehen bei fortschreitender Erkrankung in ein aus cardialen und vascularen Elementen zusammengesetztes Bild über. In frühen Krankheitsstadien stehen entweder die vascularen oder auch die cardialen Symptome mehr im Vordergrund, um sich später gegenseitig in einem *Circulus vitiosus* zu verstärken.

Der periphere Kreislauf wird durch die Vergrößerung des Herzzeitvolumens beherrscht. Die Arteriolen und Pracapillaren sind erweitert, der periphere Widerstand ist herabgesetzt. Die Kreislaufzeit ist verkürzt, das Blutvolumen vermehrt. Der Venendruck steigt an. Als Ausdruck der hamodynamischen Umstellung wird ein Pulsus celer et altus beobachtet. Bei zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes treten die Symptome der Rechtsinsuffizienz des Herzens vollständiger hervor. Die kreislaufdynamischen Störungen werden durch die Ausbildung von Ödemen an Knochen (Abb. 42) am Scrotum, in den serösen Höhlen und Gelenkspalten kompliziert. Die Ödemflüssigkeit hat einen hohen Kochsalz- und niedrigen Eiweißgehalt. Das Beri-Beri-Ödem ist primär auf dem Boden des vascularen Schadens als extrarenales Ödem aufzufassen. Bei der feuchten Form der Beri-Beri beherrscht es das klinische Bild.

Bei zahlreichen Patienten tritt anfangs die Herzdekompensation infolge einer primären avitaminotischen Herzmuskelzellschädigung hervor. WENCKEBACH (190) hat sie im Orient vor allem am rechten Herzen beobachtet, wogegen in den westlichen Ländern vorwiegend die Linksdilatation beschrieben wird. Die von WENCKEBACH beschriebene orientalische Form der Rechtsinsuffizienz führt häufig durch akutes Rechtsversagen (*oshin*) zum Tode.

Die *Beri-Beri fulminans* ist eine besonders akut verlaufende Form der cardio-vascularen Störungen. Sie verläuft mit Angstgefühlen, präcordialen Schmerzen und führt in kurzer Zeit unter akuter Herzdilatation bei hohem Venen- und niedrigem Arteriendruck zu Anurie. Es kommt zu schweren Magendarmstörungen mit Erbrechen, Durchfall und schließlich Herzversagen.

Die *Polioencephalitis haemorrhagica superior Wernicke* wird heute als cerebrale Beri-Beri aufgefaßt. Sie beginnt mit Anorexie, Erbrechen, Nystagmus und allgemeinen psychischen Störungen. Später finden sich Hirnnervenstörungen, vor allem Ophthalmoplegie, unter Umständen Pyramidenzeichen, Blasen- und Mastdarmlstörungen, Eiweißgehalt, Kolloidreaktionen, Zucker- und Zellzahl des Liquors sind normal. Die Symptome treten oft im Anschluß an eine Dysenterie auf und werden gewöhnlich im Zusammenhang mit Alkoholismus beobachtet. Das Syndrom

1 mol Aneurindiphosphat auf etwa 25000 g Protein (Im selben Verhältnis vereinigen sich Alloxazin und Protein im gelben Ferment (THEORELL (172)) Nach der Hypothese von LANGENBECK (173) tritt die primäre Aminogruppe des Aneurins unter Bildung einer Schiffschen Base und anschließender Decarboxylierung mit den α Ketocarbonsäuren in Reaktion Das Decarboxylierungsprodukt ist ein an den Aneurinpyrophosphat (APP) Enzym komplex gebundener Aldehyd



Dieser sog aktivierte Aldehyd kann in verschiedenen Richtungen durch Hydrolyse, Kondensation oder Oxydation am Ferment selbst sowie durch Vermittlung anderer Fermente weiter reagieren (170) Daher findet man als Endprodukt der Decarboxylierung verschiedene Intermediate In der Hefe wird bei der Decarboxylierung der Brenztraubensäure der Komplex Enzym APP Aldehyd durch Hydrolyse einfach zerlegt und führt zum Auftreten von freiem Acetaldehyd und Kohlendioxyd Im tierischen Organismus finden sich komplizierte Sekundärreaktionen So wird der aktivierte Aldehyd nach Oxydation durch Pyridinfermente vom Coenzym A (CoA) (S 62) als Acyl CoA aufgefangen Acyl CoA kann selbst wieder in verschiedenen Richtungen weiterreagieren Die Reaktion ist reversibel Offenbar spielt bei der Übertragung des acylierten Aldehyds auch die α Liponsäure als freies Coferment oder in Verbindung mit dem Aneurinpyrophosphat eine Rolle Dieser Auf- und Abbau mechanismus hat für die α Ketocarbonsäuren eine fundamentale Bedeutung für den Umbau der verschiedenen Stoffgruppen (Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße usw) ineinander und für ihren Abbau zur Gewinnung von Energie auf dem Wege der cellularen Atmung Von den verschiedenen im Stoffwechsel vorkommenden α Ketocarbonsäuren spielen die Brenztraubensäure und die α Ketoglutar Säure quantitativ die größte Rolle

Die Brenztraubensäure, das Endprodukt des glykolytischen Zuckerabbaus sowie ein Transaminierungspartner von Aminosäuren, wird von der α Carboxylase I, die aus Herzmuskulatur verschiedener Species hochgereinigt dargestellt werden konnte (VENNESLAND (174)), in Gegenwart von Magnesiumionen decarboxyliert und über aktivierten Acetaldehyd oxydativ in Acetyl Coenzym A übergeführt Die Brenztraubensäure wird dadurch zur Ausgangssubstanz wichtiger Reaktionen (Fettsäure synthese Steroidsynthese, Bildung von Acetylcholin, Acetylierung verschiedener Metaboliten zum Zwecke der Entgiftung, Citronensäurebildung zusammen mit Oxallessigsäure (S 63))

Die α Ketoglutar Säure wird in Gegenwart von Magnesiumionen durch die Carboxylase II decarboxyliert und über den Bernsteinsäuresemialdehyd oxydativ in Bernsteinsäure Coenzym A überführt (OCHOA (175)) Dieses Coenzym A Derivat wird als Glied des Citronensäurecyclus zu Fumarsäure abgebaut, steht jedoch auch mit Acetessigsäure und damit mit den Fettsäuren im Gleichgewicht Die α Ketoglutar Säure ist ein Abbauprodukt der Citronensäure und zugleich ein Acceptor für Ammoniak zur Bildung von Glutaminsäure unter gleichzeitiger Reduktion oder auf dem Wege der Transaminierung; Glutaminsäure ist ein Bestandteil des Glutathions, der Folsäure, vieler Eiweißkörper und hat eine Bedeutung als Ammoniakpuffer

Zwischen dem Umsatz von Brenztraubensäure und α Ketoglutar Säure einerseits und dem Aneurinumsatz andererseits bestehen enge quantitative Beziehungen Nachdem der Umsatz beider Metaboliten von der Zufuhr von Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten und ihrem Verbrauch durch Einbau in die Körpersubstanz,

tienten auch ihre Hände und Arme nicht mehr gebrauchen und werden hilflos. Die Lähmungen der Extremitäten können zu Kontrakturen und Deformationen führen. Schließlich werden Vagus und Hirnnerven betroffen. Opticusneuritis, Doppeltsehen, Heiserkeit und Aphonie, gelegentlich Zwerchfelllähmung und Incontinentia alvi et urinae werden beobachtet. Das Zentralnervensystem wird im Gegensatz zur Pellagra in der Regel kaum in Mitleidenschaft gezogen, wenn es nicht in Form der Wernicke'schen Krankheit akut zu einem cerebralen ausgebildeten Zustandsbild kommt.

Die *cardiovasculare* Form der Krankheit beginnt mit leichten Kreislaufbeschwerden in Form von Herzklopfen, leichter Atemnot bei Anstrengungen und flüchtigen Knochelödemen. Die Frequenz ist in der Ruhe niedrig und wird bei Belastungen schnell tachycard. Im EKG findet man vor allem Abflachung oder Negativität der T-Welle, Niederspannung, QRS-Verlängerungen, seltener Überleitungsstörungen (GRIFFITH (192), HOLZMANN (193), BLANKENHORN (194), AALSMEER (195)). Die Symptome gehen bei fortschreitender Erkrankung in ein aus cardialen und vasculären Elementen zusammengesetztes Bild über. In frühen Krankheitsstadien stehen entweder die vasculären oder auch die cardialen Symptome mehr im Vordergrund, um sich später gegenseitig in einem Circulus vitiosus zu verstärken.

Der periphere Kreislauf wird durch die Vergrößerung des Herzzeitvolumens beherrscht. Die Arteriolen und Präcapillaren sind erweitert, der periphere Widerstand ist herabgesetzt. Die Kreislaufzeit ist verkürzt, das Blutvolumen vermehrt. Der Venendruck steigt an. Als Ausdruck der hämodynamischen Umstellung wird ein Pulsus celer et altus beobachtet.

Die kreislaufdynamischen

Knochen (Abb. 42), am Scrotum, in den serösen Höhlen und Gelenkspalten kompliziert. Die Ödemflüssigkeit hat einen hohen Kochsalz- und niedrigen Eiweißgehalt. Das Beri-Beri-Ödem ist primär auf dem Boden des vasculären Schadens als extracelluläres Ödem aufzufassen. Bei der feuchten Form der Beri-Beri beherrscht es das klinische Bild.

Bei zahlreichen Patienten tritt anfangs die Herzdekomensation infolge einer primären avitaminotischen Herzmuskelzellschädigung hervor. WENCKEBACH (190) hat sie im Orient vor allem am rechten Herzen beobachtet, wogegen in den westlichen Ländern vorwiegend die Linksdilatation beschrieben wird. Die von WENCKEBACH beschriebene orientalische Form der Rechtsinsuffizienz führt häufig durch akutes Rechtsversagen (*ôshin*) zum Tode.

Die *Beri-Beri fulminans* ist eine besonders akut verlaufende Form der cardio-vasculären Störungen. Sie verläuft mit Angstgefühlen, präcordialen Schmerzen und führt in kurzer Zeit unter akuter Herzdilatation bei hohem Venen- und niedrigem Arteriendruck zu Anurie. Es kommt zu schweren Magendarmstörungen mit Erbrechen, Durchfall und schließlich Herzversagen.

Die *Polioencephalitis haemorrhagica superior Wernicke* wird heute als cerebrales Beri-Beri aufgefaßt. Sie beginnt mit Anorexie, Erbrechen, Nystagmus und allgemeinen psychischen Störungen. Später finden sich Hirnnervenstörungen vor allem Ophthalmoplegie, unter Umständen Pyramidenzeichen, Blasen- und Mastdarmstörungen, Eiweißgehalt, Kolloidreaktionen, Zuckergehalt und Zellzahl des Liquors sind normal. Die Symptome treten oft im Anschluß an eine Dysenterie auf und werden gewöhnlich im Zusammenhang mit Alkoholismus beobachtet. Das Syndrom

Bestimmung des Vitamins im biologischen Test früher Verwendung fand Weitere von Aneurin abhängige Funktionen sind im Abschnitt über die Pathologie der Aneurin fermenten besprochen

Der tägliche Bedarf des Organismus an Vitamin B_1 ist durch die quantitativen Beziehungen zwischen dem Kohlenhydratumsatz und dem Vitamin gegeben Der Aneurin Gehalt des Körpers wird am besten durch Belastungsteste (S 158) festgestellt Das Vitamin oder sein Coferment kann microbiologisch oder chemisch bestimmt werden Die microbiologische Methode benutzt die wachstumssteigernde Wirkung an Microorganismen, deren Vermehrung gemessen wird (Wiss (179), Gyrony (4)) Die chemische Methode bedient sich des Thiochromnachweises (Gyrony (4) und STEPP, KUHNAU und SCHROEDER (8))

Seitdem die Struktur des Aneurins bekannt ist, untersucht man ihre Beziehung zur enzymatisch physiologischen Wirkung Änderungen der Struktur (in sogenannten Strukturanalogen) durch Anbringung von Seitenketten, Austausch von funktionellen Gruppen usw schwächt oder löscht die biologische Wirkung oder kehrt sie auch im Sinne eines Antagonisten (Inhibitors, Antivitamins) des Vitamins um (Der Wirkungsmechanismus der Antivitamine beruht auf einer Konkurrenz zwischen Vitamin und Antivitamin um das Ferment auf Grund der Ähnlichkeit ihrer Strukturen Das Antivitamin verdrängt das Vitamin von seinem Platz auf der Fermentoberfläche und verändert damit die Funktion des Fermentes Ein spezieller Fall dieser Verdrängung ist die kompetitive Hemmung)

Unter den heute bekannten Antivitaminen des Vitamins B_1 sind folgende Substanzgruppen von größerem Interesse Ersatz der 4' Aminogruppe des Pyrimidinringes durch ein Hydroxyl (Oxythiamin), Ersatz der 2-Methylgruppe des Pyrimidins durch einen N' Propylrest, Ersatz des Thiazolringes durch Pyridin (Pyriethiamin, Neopyriethiamin)

Oxythiamin wird, analog dem Thiamin (Aneurin) (S 148) in der Zelle enzymatisch zu Oxythiaminpyrophosphat umgesetzt Dadurch bildet sich eine „falsche Cocarboxylase“ deren Wirkungsgruppe hinsichtlich der Stellung 4 am Pyridinring verändert ist Die Langenbecksche Vorstellung vom Wirkungsmechanismus der Cocarboxylase setzt in Stellung 4 eine Aminogruppe voraus, damit sich eine Schiffsche Base bilden kann (S 149), außerdem wird durch die Aminogruppe die in ihrer Bedeutung noch unbekannte α Liponsäure gebunden Beide Reaktionen sind bei der falschen Cocarboxylase nicht möglich Das Cocarboxylaseanalog besetzt jedoch die Apofermente und verdrängt die natürliche Cocarboxylase aus ihrer Position Injiziert man einer Maus Oxythiamin so stirbt das Tier nach etwa zwei Wochen Die Injektion führt also auch in vivo zur Synthese einer falschen, tödlich wirkenden Cocarboxylase (PETERS (66) hat bei einem ähnlichen Mechanismus (bei der Fluoressigsäurevergiftung) von einer letalen Synthese gesprochen) Pyriethiamin wirkt auf einem noch nicht bekannten Wege Die Unterschiede der Wirkungsmechanismen von Oxythiamin und Pyriethiamin zeigen sich in der klinischen Symptomatologie Pyriethiamin (Neopyriethiamin) führt im Verlaufe der tödlichen Erkrankung zu schwerer Polyneuritis, Oxythiamin jedoch nicht (180) Nachdem beim Pyriethiamin und Neopyriethiamin der Thiazolring ersetzt ist und nur bei diesen beiden Antivitaminen zu Polyneuritis kommt, muß man das Auftreten der Polyneuritis auf die Abänderung des Thiazolringes zurückführen

Normalerweise steigt die Brenztraubensäurekonzentration im Serum nach Gabe von Glucose nach einer Stunde maximal an und fällt nach drei Stunden wieder auf normale Werte ab (193). Bei Aneurinmangel ist die Kurve verlängert und erhöht.

Der Belastungstest ist bereits positiv, wenn die Vitaminsättigungsteste erst latenten Mangel anzeigen. Die stationären Konzentrationen von Brenztraubensäure, Milchsäure und Glucose sind dagegen erst erhöht, nachdem Sättigungs- und Belastungsteste eindeutig pathologisch wurden. HORWITT und KREISLER (199) haben einen CMI (carbohydrate metabolism index) angegeben, der die quantitativen Beziehungen zwischen Milchsäure (Lactat, L), Brenztraubensäure (Pyruvat, P) und Glucose (G) im Serum (in mg%) 60 Minuten nach Zufuhr von 18 g Glucose/kg KG sowie unmittelbar nach einminütigem Treppensteigen) darstellt. Danach darf

$$\text{CMI} \approx \frac{L + 15 P}{2} - \frac{G}{10}$$

unter normalen Bedingungen nicht größer als 15 sein.

Die Konzentration von freiem und gebundenem Aneurin im Blute ist relativ großen Schwankungen unterworfen. Die Bestimmung des Aneurins im Serum hat daher keinen praktischen diagnostischen Wert. Bessere Einblicke in den Aneurinhaushalt gewinnt man durch Prüfung des Sättigungsgrades des Organismus. Da die optimale Sättigung des Organismus einer optimalen Funktion entspricht, und da keine wesentliche Stapelung des Aneurins im Organismus stattfindet, ist die Ausscheidung des Aneurins durch den Urin, besonders nach Gabe einer Testdosis, ein Kriterium des Sättigungsgrades. Die einfache Bestimmung des ausgeschiedenen Aneurins ohne Testdosis ergibt wegen der Schwankungen nur einen groben Einblick in den Haushalt. Eine mittlere Tagesausscheidung von weniger als 100 γ Aneurin kann grob als Aneurinmangel angesehen werden. Sättigungsteste müssen unter konstanten Bedingungen hinsichtlich Dosierung, Ernährung usw. durchgeführt werden. Aus der großen Anzahl mitgeteilter Methoden ergibt sich, daß bei Gaben von 1 mg Aneurin intramuscular oder intravenos in der Norm etwa 20% der Dosis im Tagesurin wiedergefunden werden, 10% Ausscheidung zeigen einen latenten, 5% einen absoluten Mangel an (200). Der pathologische Ausfall des Aneurinsättigungstestes beweist einen Mangelzustand. Bei Neuropathien, Diarrhoen, Morbus Basedow, Herzdekompensation sind Hypovitaminosen häufig, wenn keine entsprechende Substitution durch Zugabe von Vitamin erfolgt.

Die Prognose richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung, besonders im Hinblick auf den Grad der Herzschiädigung. Säuglinge sind besonders gefährdet. Bei Nachuntersuchungen von 100 geheilten Patienten fand GRIFFITHS (192) keine Restzustände am Herzen.

Die Therapie der Beri Beri führt, bei taglichen Gaben von bis zu dreimal 100 mg Aneurin oral (am besten zu den Mahlzeiten), evtl. nach höherer Dosierung, nach kurzer Zeit zur Aushelung (372). Bei gastrointestinalen Störungen verabfolgt man das Vitamin intravenos. Neben den üblichen Präparaten von Aneurin sollten die übrigen Vitamine in Form von Präparaten, Backerhefe oder Frischleber gegeben werden. Der tägliche Aneurinbedarf eines Erwachsenen beträgt 1 mg, bei Säuglingen und Kindern ist der Bedarf etwas höher. Bei schweren Mangelzuständen ist eine höhere Dosierung erforderlich. Die wichtigsten Symptome der Beri Beri sind: Muskelschwäche, Taubheit, Parästhesien, Herzschwäche, Ödem, Anämie, Fieber, etc. Die wichtigsten Symptome der Hypovitaminose sind: Muskelschwäche, Taubheit, Parästhesien, Herzschwäche, Ödem, Anämie, Fieber, etc. (S. 158, Tab. 39).

PETERS (187) untersuchte unter Benutzung verschiedener Substrate den Sauerstoffverbrauch in Hirnschnitten normaler und Beri Beri kranker Tauben und fand, daß Brenztraubensäure von den Schnitten kranker Tauben wesentlich langsamer verbrannt wird als von den Schnitten gesunder Tiere. Durch Zusatz von Vitamin B₁ in vitro ließ sich die Störung beheben. Die Erniedrigung des Sauerstoffverbrauchs bei der Brenztraubensäureverbrennung ging dem Gehalt des Hirns an Aneurin bzw. Cocarboxylase proportional.

Verfolgt man bei der experimentellen Beri Beri die Entwicklung der klinischen Symptome mit der Bestimmung der Aneurin- bzw. Cocarboxylasekonzentration in Organen, so zeigt sich parallel mit dem Fortschreiten der Symptome eine laufende Abnahme der Konzentration. Zuerst nimmt die Konzentration in der Muskulatur ab, schließlich in Hirn und Herz. Zugleich wird die Vitaminausscheidung durch die Niere auf ein Minimum herabgesetzt. In dem gleichen Maße, in dem die Cofermentkonzentration der Gewebe absinkt, kommt es im Gewebe, in Blut, Liquor, Harn und Stuhl zu einer Anhäufung der Stoffwechselmetaboliten, deren Abbau aus Mangel an Coferment nicht katalysiert werden kann, vor allem der Brenztraubensäure und α Ketoglutaräure. Die Anhäufung dieser Metaboliten zeigt den Aneurinmangel außerordentlich empfindlich an. Sie hat weitgehende Verschiebungen der Gleichgewichte des Zellstoffwechsels zur Folge.

Durch die enzymatische Reduktion der Brenztraubensäure zu Milchsäure wird auch die Milchsäure angehäuft. Wenn klinisch das Krampfstadium eingetreten ist, ist ruckwärtig auch bereits zum Anstieg der Blutzuckerkonzentration gekommen. Infolge des enzymatischen Blocks an der Stelle des Abbaus der Brenztraubensäure wird das Abbauprodukt der Brenztraubensäure, die aktivierte Essigsäure (Acetyl Co A) nicht in genügendem Maße gebildet. Man findet somit eine Konzentrationsabnahme aller aus diesem Produkt entstehenden Metaboliten der Fettsäuren (Acetessigsäure usw.), der Sterine und Steroide (Nebennierenrinde, Testes, Leber), der Acetylierungsprodukte, wie Acetylcholin (Nervensystem) und Acetylsulfonamide (Entgiftungsreaktionen) usw. Besonders wird der Citronensäurecyclus betroffen, der zugleich auch an der Stufe der α Ketoglutaräure durch Aneurinausfall gestört wird. Die Citronensäuresynthese wird, wie aus der herabgesetzten Citronensäureausscheidung durch die Niere ersichtlich ist, stark vermindert, während die Ausscheidung der α Ketoglutaräure ansteigt. Der Cyclus liefert zu etwa 75% die Intermediate für die Verbrennung bei der cellulären Atmung. Infolge Mangels an Intermediaten kommt es daher zu Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches und Schädigung der energieliefernden Funktionen der cellulären Atmung. Anorganisches Phosphat wird nicht in genügendem Maße und

alle die Körpertemperatur. Brenztraubensäure und α Ketoglutaräure finden wir am stärksten in den Organen angehäuft, die sich durch besondere Sauerstoffempfindlichkeit sowie hohen Kohlenhydrat- und Aneurinbedarf auszeichnen, in Herz und Nervensystem. Neben der lokalen Erhöhung der Konzentration in den Geweben findet sich z. B. im Coronarvenenblut im Vergleich zum Extremitätenvenenblut ein höherer Brenztraubensäuregehalt (188).

Die Organe antworten auf Drosselung ihrer Energiezufuhr infolge Mangel an Oxydationssubstraten klinisch immer mit den gleichen Symptomen. PETERS (16) hat gezeigt, daß Tauben immer mit Krampf reagieren, wenn die Zufuhr an Oxydations-

In unseren Breitengraden findet sich meistens die *trockene Form* der Krankheit. Der Schwerpunkt ihrer Erscheinungen liegt auf den Störungen von seiten des Nervensystems zugleich mit leichten Beinödemen und angedeuteten cardialen Beschwerden. Dieser *occidentalen Beri Beri* wird die *orientalische (tropische) Form (feuchte Beri Beri)* gegenübergestellt, die durch *cardiovasculare* Erscheinungen charakterisiert ist. Sie ist besonders durch WENCKEBACH und seine Mitarbeiter (190) untersucht worden. Als ein besonderes Erscheinungsbild der Aneurinavitaminose wurde in den letzten Jahren besonders durch die Untersuchungen von JOLLIFFE (191) die *Wernicke-Encephalopathie* herausgestellt. Die *Beri Beri Herzkrankheit*, die *Encephalopathie* und die *akute perniziöse Form* sind bei uns relativ selten. Das konstanteste Symptom der hiesigen *Beri Beri* ist die Störung des Nervensystems.

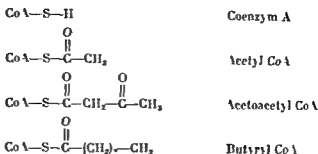
Die *Symptome* der *Beri Beri* können monatelang latent bleiben, um schließlich im Verlauf einer zusätzlichen Belastung (körperliche Anstrengung oder Schwangerschaft) manifest zu werden. Mitunter treten sie als Sekundärercheinungen bei anderen Erkrankungen auf. Bei Versuchen an freiwilligen Versuchspersonen unter einer Aneurinmangeldiät traten subjektive Symptome schon am vierten Tag, objektive Zeichen am fünften Tag nach Beginn der Mangeldiät auf.

Die Patienten klagen über allgemeine Schwäche, besonders in den Beinen beim Treppensteigen, Depressionen und Reizbarkeit, schlechtes Gedächtnis, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Muskelkrämpfe und gelegentlich über Diarrhoeen. Der Appetit läßt nach, das Gewicht nimmt ab, schließlich werden Herzklopfen, Atemnot und gelegentlich Neigung zu Kollapszuständen angegeben. Die Menstruation hört auf. Häufig werden leicht geschwollene Knöchel beobachtet. Allmählich oder akut gehen diese Prodromi in die manifeste Erkrankung über.

Die *trockene Form* der *Beri Beri* wird von Symptomen des *Nervensystems* beherrscht. Die Lähmungen der Glieder galten schon bei den alten Chinesen als typisches Symptom. Das Bild einer allmählich aufsteigenden, symmetrischen Polyneuritis beginnt meist mit Störungen der Oberflächensensibilität mit Hyper- und Anästhesien der unteren Extremitäten. Die Oberschenkel sind oft hoch empfindlich. Die Sehnenreflexe zunächst verstärkt, nehmen ab und erlöschen schließlich ganz. Die Muskulatur der unteren Extremitäten wird entsprechend dem Fortschreiten der Krankheit atrophisch, doch kann dies durch leichte Ödeme maskiert sein (Abb. 42). Die Patienten können aus der Hocke nicht mehr ohne die Hilfe der Arme aufstehen. Im fortgeschrittenen Stadium entsteht der Steppergang, schließlich kommt es zu schlaffen Lähmungen. Zugleich geht der polyneuritische Prozeß auf die oberen Extremitäten über. Nun können die Pa-

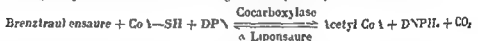


Abb. 42 Unterschenkel beim *Beri Beri* (Fall von T. D. SPIES)

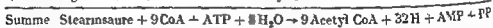
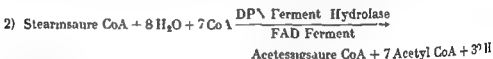


der Acyl CoA Derivate und damit, in der Bilanz in Transport und Übertragung von Acylgruppen überhaupt. Der Mechanismus der Bildung der Acylderivate hängt von Herkunft und Art der Acylgruppe ab.

Die größte Bedeutung der verschiedenen Acylderivate im Stoffwechsel hat das Acetyl CoA, die aktivierte Essigsäure, die aus Kohlenhydraten oder Fettsäuren entstehen kann. Acetyl CoA aus Kohlenhydraten wird durch oxydative Decarboxylierung der Brenztraubensäure gebildet, wahrscheinlich über einen an α -Liponsäure gebundenen C_2 -Körper, der auf CoA übertragen wird (S. 147).



Die freien Fettsäuren werden unter Verbrauch von ATP in die entsprechenden CoA-Derivate übergeführt und in dieser Form durch den KROOP-LYNN-CYCLUS (Abb. 43) zu Acetoacetyl CoA abgebaut. Das Acetessigsäurederivat wird thiolytisch durch ein Mol CoA in zwei Mole Acetyl CoA gespalten, z. B.



Die Bedeutung des Acetyl CoA für den Stoffwechsel liegt in seiner vielseitigen Reaktionsmöglichkeit. Auf Tabelle 41 sind einige Reaktionsprodukte angegeben. Acetyl CoA ist ein Baustein für verschiedenartige Verbindungen (Tab. 42). Für den Gesamtstoffwechsel ist die Synthese der Steroidhormone und des Acetylcholin sowie die Citronensäuresynthese von besonderer Bedeutung. Die Citronensäuresynthese leitet den oxydativen Endabbau der Nahrungsstoffe im Citronensäurecyclus (MARTIUS-KREBS (S. 106)) ein. Acetyl CoA aus dem Kohlenhydrat- und Fettvorrat angeliefert, wird durch Kondensation mit Oxallessigsäure in den Cyclus eingeführt und schrittweise verbrannt. In der Bilanz ist daher Acetyl CoA das Substrat des Cyclus. Etwa zwei Drittel der gesamten Zellatmung und damit der energieliefernden Prozesse werden durch den Abbau der Cyclusmetaboliten (berechnet auf Leber und Niere) gedeckt (LEHMINGER (218)).

wird auch bei Säuglingen beobachtet. Man nimmt an, daß es sich um einen akut auftretenden Aneurinmangelzustand handelt.

Die Säuglings Beri Beri betrifft fast ausschließlich brustmilchernährte Säuglinge, die meist in den ersten drei Lebensmonaten vorwiegend mit cardialen Symptomen erkranken. Sogenannte aphonische und pseudomeningitische Formen sind beobachtet worden. Ödeme im Gesicht und in den unteren Extremitäten, Herzdilatation mit zunehmenden Kreislaufbeschwerden, Erbrechen und Durchfall führen zu einem apathischen Zustand. Die Kinder sterben im Lungenodem. Bei der pseudomeningitischen Form stehen meist meningeale Symptome im Vordergrund.

Ein Hinweis auf die Diagnose ist gegeben, wenn die klassischen Symptome der cardiovascularen Veränderungen, das polyneuritische Bild und die Ödeme ausgeprägt sind. Die Diagnose kann sicher gestellt werden, wenn ein Vitaminmangel des Körpers durch einen Belastungstest erwiesen ist. Wichtig ist die Differenzierung gegenüber anderen Herz- und Nierenkrankheiten und peripherer Neuritis anderer Genese. Die Diätanamnese (Tab. 38) ist aufschlußreich. Gewöhnlich wird von den Patienten sehr kohlenhydratreiche Kost (Reis, Mehl, Mais) mit niedrigem Vitamin- und Eiweißgehalt als Hauptnahrung angegeben. Die heute üblichen Hypertonie- und Nephritisdieten sind gewöhnlich vitaminarm (SCHROEDER (196)). Primäre organische Erkrankungen oder Avitaminosen anderer Vitamine (besonders Pellagra) können das Bild überdecken und die Abgrenzung schwer, wenn nicht gar unmöglich machen. Besteht gleichzeitig Unterernährung, so sind die Ödeme von Hungerödemen schwer zu trennen. Im Harn sind zunächst weder Zylinder noch Eiweiß nachweisbar. Wenn der Zustand weiter fortgeschritten ist und cardiale Symptome hinzutreten, kommt es zur Stauungsniere mit Albuminurie. Die Diskrepanz zwischen den ausgedehnten Ödemen und den geringen Harnbefunden differenziert das cardiovascular Bild gegen die Nephrose. Die Abtrennung gegenüber Neuritiden anderer Genese (rheumatische, infektiöse, Wurzelkompression, funiculare Myelose u. a.) ergibt sich gewöhnlich erst aus der Therapie. Im Zweifelsfalle wird man durch Gabe von 50 mg Aneurin pro Tag 1-2 über mehrere Tage einen Vitaminmangelzustand ausschließen müssen. Die Symptome von seiten des Herzens fallen durch Resistenz gegenüber Digitalis oder Strophanthin auf.

Von den Laboratoriumstesten ist die Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentration im Serum für die Beri Beri obligatorisch. Man findet normalerweise (mit der enzymatisch-optischen Methode) eine Konzentration von 0,4 mg% Brenztraubensäure im Serum (197), die pathologisch auf das drei- bis achtfache (3 mg%) erhöht sein kann. (Die Bestimmung der Brenztraubensäure im Serum ist durch die Verwendung von spezifischer Milchsäuredehydrogenase und reduzierter Cozymase im enzymatischen optischen Test erleichtert worden und hat gegenüber allen anderen Bestimmungsmethoden den Vorteil der Spezifität und Einfachheit (197)). Die früher im Laboratorium vielfach verwendeten Methoden zur Bestimmung der sog. bisulfitbindenden Substanz oder andere chemische Brenztraubensäurebestimmungen erfassen auch andere α -Ketocarbonsäuren. Sie sind daher nicht spezifisch und nur bedingt zur Diagnose verwertbar.) Die Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentration findet sich auch bei Diabetes mellitus, Herz- und Nierenkrankheiten, bei körperlicher Arbeit, Nahrungsaufnahme und psychischer Erregung.

Die quantitativen Beziehungen zwischen Glucose, Milchsäure, Brenztraubensäure und Carboxylase werden durch Belastungstests untersucht. Beidenen nach Gabe von Glucose Brenztraubensäurekonzentrationen im Serum gemessen werden. Aus dem Verhalten der Serumkonzentrationen schließt man auf die Geschwindigkeit des Abbaus

Von den übrigen Acylderivaten des CoA hat das Bernsteinsäure CoA eine besondere Bedeutung. Es entsteht aus α -Ketoglutaräure bei deren oxydativer Decarboxylierung analog der Entstehung von Acetyl CoA aus Brenztraubensäure. Bernsteinsäure CoA ist eine Ausgangssubstanz der Porphyrinsynthese. Es lagert sich mit Glycin zur α -Amino β -ketoadipinsäure zusammen, um nach Decarboxylierung in δ -Aminolaevulinsäure überzugehen, die ihrerseits über das Porphobilogen in Uroporphyrin, Coproporphyrin, Protoporphyrin und Häm umgesetzt wird (S. 764).

Die *Richtung* in der die CoA-Derivate im Organismus reagieren hängt einmal von den chemischen und physiologischen Gleichgewichten, dann aber von der Organisation und Funktion der einzelnen Organe ab. Organe mit hohem Energiebedarf brauchen viel Substrat für den Citronensäurecyclus. Man findet in diesen Organen hohe Konzentrationen des kondensierenden Enzyms, das die Citronensäuresynthese aus Oxalacetat und Acetyl CoA katalysiert (Tab. 43). Auch die *Herkunft* des Acetyl

Tabelle 43: *Kondensierendes Enzym* (condensing enzyme) in verschiedenen Geweben des Kaninchens nach ОСНОА (1955)

	Enzymeinheiten/ mg Protein
Leber	0,03
Niere	0,2
Hirn	0,26
Herz	2,2
Skelettmuskel	0,14

CoA wird durch die Art der Fermente in den Organen bestimmt. Die Leber bildet Acetyl CoA aus der Brenztraubensäure, jedoch nur wenig aus Acetessigsäure CoA, das sie vorwiegend zu freier Acetessigsäure und CoA hydrolysiert. Die freie Acetessigsäure diffundiert in den Kreislauf, um von anderen Organen aufgenommen zu werden. Die Niere sowie der Herzmuskel besitzen genügend Ferment, um Acetessigsäure in das CoA-Derivat zu überführen, das Derivat in zwei Moleküle Acetyl-CoA zu zerlegen und mit Oxalacetat zu Citronensäure zu kondensieren. Es ist bekannt, daß beide Organe, besonders aber der Herzmuskel, einen großen Teil der Energie aus der Verbrennung von Fettsäuren gewinnen.

Pathologie des Pantothen säure mangels

Die Pantothen säure wurde von WILLIAMS (212) in den Jahren 1931 bis 1933 entdeckt, aus Schafleber isoliert und in ihren biologischen Eigenschaften charakterisiert. In den anschließenden zehn Jahren wurde die Säure in ihrer chemischen Konstitution aufgeklärt und durch WILLIAMS, SPILLER, REICHSTEIN, KOHN und ihre Mitarbeiter (212) synthetisiert. Die grundsätzliche Bedeutung der Pantothen säure für die Lebensvorgänge geht aus der weiten Verbreitung der Verbindung in der Natur und der Vielzahl ihrer biologischen Eigenschaften hervor. Die Substanz hat bei der Hefe, bei Milchsäurebakterien und vielen anderen Mikroorganismen die Funktion eines Wachstumsfaktors. Sie ist der Dermatitisfaktor der Hühner und der Leberfiltratfaktor der Ratten.

Die Pantothen säure mangel ernährung führt beim Tier zu tiefgreifenden Schädigungen an allen Organen. Der Schwerpunkt der Störungen ist von Tier zu Tier ver

wird auch bei Säuglingen beobachtet. Man nimmt an, daß es sich um einen akut auftretenden Aneurinmangelzustand handelt.

Die Säuglings Beri Beri betrifft fast ausschließlich brustmilchernährte Säuglinge, die meist in den ersten drei Lebensmonaten vorwiegend mit cardialen Symptomen erkranken. Sogenannte aphonische und pseudomeningitische Formen sind beobachtet worden. Ödeme im Gesicht und in den unteren Extremitäten, Herzdilatation mit zunehmenden Kreislaufbeschwerden, Erbrechen und Durchfall führen zu einem apathischen Zustand. Die Kinder sterben im Lungenodem. Bei der pseudomeningitischen Form stehen meist meningeale Symptome im Vordergrund.

Ein Hinweis auf die Diagnose ist gegeben, wenn die klassischen Symptome der car

Herz- und Nierenkrankheiten und peripherer Neuritis anderer Genese. Die Diätanamnese (Tab. 38) ist aufschlußreich. Gewöhnlich wird von den Patienten sehr kohlenhydratreiche Kost (Reis, Mehl, Mais) mit niedrigem Vitamin- und Eiweißgehalt als

die Abgrenzung schwer, wenn nicht gar unmöglich machen. Besteht gleichzeitig Unterernährung, so sind die Ödeme von Hungerödemen schwer zu trennen. Im Harn sind zunächst weder Zylinder noch Eiweiß nachweisbar. Wenn der Zustand weiter fortgeschritten ist und cardiale Symptome hinzutreten, kommt es zur Stauungsniere mit Albuminurie. Die Diskrepanz zwischen den ausgedehnten Ödemen und den geringen Harnbefunden differenziert das cardiovasculare Bild gegen die Nephrose. Die Abtrennung gegenüber Neuritiden anderer Genese (rheumatische, infektiöse, Wurzelkompression, funiculäre Myelose u. a.) ergibt sich gewöhnlich erst aus der Therapie. Im Zweifelsfalle wird man durch Gabe von 50 mg Aneurin pro Tag, 1 über mehrere Tage einen Vitaminmangelzustand ausschließen müssen. Die Symptome von seiten des Herzens fallen durch Resistenz gegenüber Digitalis oder Strophantin auf.

Von den Laboratoriumstesten ist die Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentration im Serum für die Beri Beri obligatorisch. Man findet normalerweise (mit der enzymatisch-optischen Methode) eine Konzentration von 0,4 mg% Brenztraubensäure im Serum (197). Die pathologisch auf das drei- bis achtfache (3 mg%) erhöht sein kann. (Die Bestimmung der Brenztraubensäure im Serum ist durch die Verwendung von spezifischer Milchsäuredehydrogenase und reduzierter Cozymase im enzymatischen optischen Test erleichtert worden und hat gegenüber allen anderen Bestimmungsmethoden den Vorteil der Spezifität und Einfachheit (197). Die früher im Laboratorium vielfach verwendeten Methoden zur Bestimmung der sog. bisulfitbindenden Substanz oder andere chemische Brenztraubensäurebestimmungen erfassen auch andere α -Ketocarbonsäuren. Sie sind daher nicht spezifisch und nur bedingt zur Diagnose verwertbar.) Die Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentration findet sich auch bei Diabetes mellitus, Herz- und Nierenkrankheiten, bei körperlicher Arbeit, Nahrungsaufnahme und psychischer Erregung.

Die quantitativen Beziehungen zwischen Glucose, Milchsäure, Brenztraubensäure und Coenzymase werden durch Belastungsteste untersucht. Beidenen nach Gabe von Glucose Brenztraubensäurekonzentrationen im Serum gemessen werden. Aus dem Verhalten der Serumkonzentrationen schließt man auf die Geschwindigkeit des Abbaus

lastungen der Nebennierenrinde durch Stress oder ACTH beschleunigen bei leichtem Pantothenensäuremangel die anatomischen und biochemischen Veränderungen

Die Störungen des *Nervensystems* werden mit der Störung der Acetylierungsfähigkeit und der damit verbundenen Verringerung der Acetylcholinbildung in Zusammenhang gebracht. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß nicht nur die Synthese des Vagusstoffes, sondern der gesamte energieliefernde Apparat (Brenztraubensäureabbau, Citronensäurecyclus usw.) in diese Störungen verwickelt ist. AXELSON und seine Mitarbeiter (226) haben bei Ratten unter Pantothenensäuremangel eine starke *Hemmung der Antikörperproduktion* gegenüber menschlichen Erythrocyten gefunden. Die Experimente deuten auf eine mögliche Funktion der Pantothenensäure bei der Protein-synthese hin.

Klinische Probleme

Eine menschliche Apantothendiose als eigenes Krankheitsbild ist bis heute nicht beschrieben worden. Der menschliche Organismus ist offenbar gegen das Auftreten von Pantothenensäuremangel besonders geschützt. Die Pantothenäuresynthese der Darmflora deckt den Bedarf des Organismus in optimalem Maße, die Darmflora bildet somit einen biologischen Schutz gegen das Auftreten von Schäden an den pantothen-säureabhängigen Stoffwechselfunktionen. Es ist jedoch möglich, daß okkulte Mängel zustande bzw. Hypopantothendiosen als Folge anderer Stoffwechselstörungen auftreten (allgemeine Unterernährung, Eiweiß- und Calorienmangel, Avitaminosen anderer B-Vitamine, Abtötung der Darmflora durch langdauernde Medikation von Antibiotica, erhöhter Vitaminbedarf bei Krankheiten, chronischer Alkoholismus, Schwangerschaft und im Wachstumsalter). Von besonderer klinischer Bedeutung scheinen Symptome zu sein, die im Zusammenhang mit dem „burning feet syndrome“ beschrieben worden sind. Diese Erkrankung ist wahrscheinlich mit der Erythromelalgia tropica, der nutritional melalgia oder dem paraesthetisch causalgischen Syndrom (PERAITA (223, 222)) identisch. Die Patienten klagen über Brennen der Fußsohlen und blitzartige Schmerzen in den Unterschenkeln. Außerlich kommt es zu Rotungen, Cyanosen und desquamierenden Prozessen der Beine. Die Schmerzen treten besonders nachts bei Bettwärme auf. Sie werden oft, im Zusammenhang mit den üblichen peripheren Durchblutungsstörungen, als Claudicatio intermittens angegeben. Ein Hinweis auf einen Pantothenensäuremangel ergibt sich aus erfolgreicher Behandlung mit Pantothenensäure. Ein Nachweis von Pantothenensäuremangel kann durch Bestimmung der Acetylierungsfähigkeit von p-Aminobenzoesäure geführt werden (S. 160). Auch in Mitteleuropa ist über erfolgreiche Pantothenensäuretherapie bei ähnlichen Beschwerdekompekten berichtet worden (8). Wadenkrämpfe bei Schwangeren sollen gut auf die Therapie mit Pantothenensäure ansprechen. KUHNAU (8) weist auf mögliche Zusammenhänge zwischen nächtlichem Brennen der Füße bei alten Leuten sowie der Swift-Feerschen Krankheit der Kinder und Pantothenensäuremangel hin.

Bei Verdacht auf Pantothenensäuremangel ist es angezeigt, im Rahmen einer allgemeinen Vitamintherapie auch Pantothenensäure zu applizieren. Der Tagesbedarf wird mit 2–4 mg Pantothenensäure angegeben (227). Bei Schwangerschaft und in den ersten Lebensmonaten ist der Bedarf erhöht. Gewöhnlich wird man auf Handelspräparate zurückgreifen oder sich den hohen Pantothenensäuregehalt vom grünen Gemüse, Leberpräparaten oder Eigelb therapeutisch zunutze machen. Mehle sind pantothenensäurearm.

bearbeiteten Nahrungsmittel nur noch einen Bruchteil an Vitaminen im Vergleich zu den natürlichen Nahrungsmitteln vergangener Jahrhunderte. So enthielt die Tageskost eines englischen Bauern des 15. Jahrhunderts im Durchschnitt etwa 4–5 mg Aneurin, während im 19. Jahrhundert die Tageskost Englands nur noch etwa 1,0 mg des Vitamins enthält (DRAUMOND (201)). Unter krankhaften Bedingungen hängt die Tagesdosis auch noch von anderen Ursachen einer Steigerung des Gesamtumsatzes im Körper ab. Fieber, maligne Tumoren, Morbus Basedow steigern den Bedarf bis nahezu auf das Doppelte. Unter Verwendung der Brenztraubensäureausscheidung im Urin, des Sättigungstests und der Brenztraubensäurekurve nach Belastung mit Glucose haben verschiedene Autoren den täglichen Aneurinbedarf errechnet. Nach WILLIAMS und SPIES (202) (im Anschluß an COWGILL (203)) ist die Vitaminzufuhr ausreichend, wenn Q in der folgenden Formel größer als 0,3 ist:

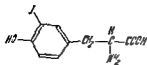
$$Q = \frac{\text{Aneurinaufnahme pro Tag in } \gamma}{\text{Tageskonsum an Nichtfettcalorien}}$$

Hinsichtlich der Erhaltungsdosis wird man sich nach allgemeinen physiologischen Kriterien richten, im Kindheits- und Wachstumsalter nach dem optimalen Wachstum, im Erwachsenenalter nach der optimalen Gesundheit. Der Aneurinbedarf eines 1 bis drei Jahre alten Kindes liegt bei 4 mg Aneurin pro Tag, der eines schwer arbeitenden Mannes bei 18 mg (Tab. 39) (372).

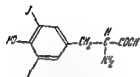
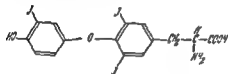
Physiologie und Klinik der Pantothenensäurefermente

Physiologie der Pantothenäsure und ihrer Fermente

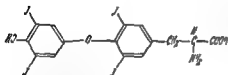
Die *Pantothenäsurefermente* wurden 1945 von LIPMAN (204) entdeckt, der fand, daß die enzymatische Acetylierung von Sulfanilamid durch Schweineleberpräparationen eine aktivierende Komponente benötigt. LIPMAN nannte den dialysierbaren hitzestabilen Cofaktor das *Coferment der Acetylierung* (abgekürzt *CoA*). Etwa zur gleichen Zeit beobachteten NACHMANSON und BERNAN (205), FELDBERG und MANN (206) sowie LIPTON und BARROU (207), daß zur Acetylierung von Cholin zur Bildung des physiologisch wichtigen Acetylcholin ebenfalls ein Aktivator notwendig ist. LIPMAN und KAPLAN (208) zeigten dann, daß das *CoA* mit dem Aktivator der Cholinacetylase identisch und außerdem bei einer großen Anzahl von Acetylierungen weiterer Substrate ebenfalls als Coferment wirksam ist. 1947 entdeckte der Lipman'sche Arbeitskreis (209), daß *CoA* ein Derivat der Pantothenäsure ist. Das *Apoferment* der Acetylierung ist ein Eiweißkörper. 1951 fanden LYNN, REICHERT und RUEFF (210), daß das *CoA* enzymatisch zum *Acetyl CoA* acetyliert werden kann und in dieser Form mit der sog. „aktivierten Essigsäure“, deren Vorhandensein seit langem postuliert worden war, identisch ist. *Acetyl CoA* kann seinen Acetylrest enzymatisch auf Acetylacceptoren wie Cholin, Sulfanilamid und andere übertragen. *CoA* stellt also einen Cofermenttyp dar, der die Fähigkeit hat, die Acetylgruppe zu binden und zu übertragen; es ist ein gruppenubertragendes Coferment. Schließlich zeigte sich, daß der Wirkungsbereich des Coferments A nicht nur Acetylgruppen, sondern allgemein Acylreste umfaßt. So werden z. B. Fettsäuren und ihre Intermediate der β -Oxidation nicht als freie Säuren, sondern als *CoA*-Derivate auf- und abgebaut.



Monojodtyrosin

Dijodtyrosin
(Jodphenylalanin)

Trijodthyronin

Tetrajodthyronin
(Thyroxin)

rungsprodukte des Dijodtyrosins, 3,5-Dijodphenylbrenztraubensäure und 3,5-Dijodphenylmilchsäure bekannt geworden, die wahrscheinlich Abbauprodukte sind (7)

Die Kondensation zweier Moleküle Tyrosin führt formal zur Bildung des Thyronins von dem sich die beiden Schilddrüsenhormone ableiten, 3,3,5-Trijodthyronin und 3,5,3,5-Tetrajodthyronin (Thyroxin). Thyroxin ist chemisch durch Unlöslichkeit in Säuren und Löslichkeit in Alkali ausgezeichnet. Im Gegensatz zu Dijodtyrosin kann Thyroxin durch wassergesättigtes Butanol aus alkalischen Lösungen extrahiert werden. Aus biologischen Medien (Plasma, alkalisches Eiweißhydrolysat) wird die Verbindung entweder als säureunlösliche Fraktion („säureunlösliches Jod“) oder als Butanolextrakt isoliert. Zur quantitativen Bestimmung versäht man die Fraktion und bestimmt das freiwerdende Jod colorimetrisch (S. 177). Trijodthyronin ähnelt in seinen chemischen Eigenschaften weitgehend dem Thyroxin. Beide Verbindungen können voneinander oder von anderen jodhaltigen Aminosäuren papierchromatographisch getrennt werden (ROCHE und MICHEL (235)).

Trijodthyronin und Thyroxin sind in der Schilddrüse in freier Form sowie in peptidgebundener Form nachzuweisen. Die gebundene Form des Thyroxins findet sich als Teil des Thyreoglobulins (zu 21%) und bindet etwa 10% des gesamten Jodes des Eiweißkörpers. Über den Anteil des Trijodthyronins siehe Tabelle 44. Über die Konzentration der freien Hormone in der Schilddrüse liegen keine Daten vor.

Verbindung	% des Gesamtjodgehaltes
Thyroxin	35
Trijodthyronin	8
Dijodtyrosin	25
Monojodtyrosin	17

Durch die Arbeiten von TAUBOG, TONG und CHAIKOFF (237), LAIDLAW (238) sowie GROSS und PITT RIVERS (239) weiß man, daß Thyroxin und Trijodthyronin das organisch gebundene Jod des Plasmas enthalten. Thyroxin befindet sich im Serum in locker gebundener Form, aus der es durch Butanolextraktion, jedoch nicht durch

Die *Pantothensäure* verdankt ihren Namen ihrem ubiquitären Vorkommen. Sie ist für viele Microorganismen ein wichtiger Wachstoffsstoff und für höhere Organismen ein Vitamin. Chemisch ist sie ein Dipeptid aus β Alanin und einer substituierten Buttersäure. Sie wird in den Blättern grüner Pflanzen und in vielen Microorganismen aus β Alanin und Pantoylsäure synthetisiert (WILLIAMS (219)). Die Synthese, die als Peptidsynthese formal große Bedeutung hat, erfordert wie MAAS und NOVELLI (213) zeigen konnten ATP:



β Alanin entsteht wahrscheinlich durch Decarboxylierung von Asparaginsäure; die Herkunft der Pantoylsäure ist unbekannt. Die Pantothensäure wird im tierischen Körper bei Anwesenheit von ATP mit Cysteamin (Thioethanolamin) zu Pantethin umgesetzt. Die endgültige Synthese von CoA aus Pantethin und der Adenylsäurekomponente ist nicht vollkommen geklärt (NOVELLI (214)). Sie erfolgt in mehreren Stufen und erfordert jeweils die Anwesenheit von ATP. Der Abbau des Coenzym erfolgt in gleicher Weise wie der Abbau der Pyridin- und Flavinderivate, durch Spaltung mittels einer Nucleotidpyrophosphatase zu Adenylsäure und Pantethin 4-phosphat.

Tabelle 40. *Pantothensäuregehalt von Organen der Ratte (mg% Frischgewicht) bei normaler und Pantothensäuremangelkost nach (8)*

	Normal	Pantothensäuremangel
Leber	11.8—17.7	6.3—6.9
Niere	10.2—16.0	7.1—9.0
Herz	4.8—5.0	2.4—3.4
Skelettmuskel	3.3—4.8	1.9—3.2
Gehirn	5.7	4.2

Über die Verteilung der Pantothensäure im tierischen Organismus liegen wenig quantitative Angaben vor (Tab. 40). Das Vitamin wird vorwiegend in gebundener Form vom Organismus aufgenommen. Im Darm wird es aus seiner gebundenen Form durch hydrolytische Fermente teilweise freigesetzt und schließlich in phosphorylierter oder noch gebundener Form von der Darmwand resorbiert. Im Plasma findet man gewöhnlich fast keine freie Pantothensäure. Bei normaler Zufuhr werden täglich etwa 3 mg Pantothensäure durch die Niere ausgeschieden. Die Pantothensäureclearance beträgt 300–600 cm³/min (215). Das freie Vitamin wird in allen Körperzellen in CoA umgesetzt; die gesamte cellulare Pantothensäure liegt als CoA vor. Im circulierenden Plasma findet man kein CoA in Erythrocyten 210–240 γ % (KAPLAN und LIFSHAN (216)). Der menschliche Bedarf an Pantothensäure wird wahrscheinlich vollkommen durch die Tätigkeit der Darmbakterien (vor allem *E. coli*), die die Pantothensäure synthetisieren, gedeckt.

Die Wirkungsgruppe des CoA ist die freie SH-Gruppe des Pantethins. Nach den Arbeiten von LIPMAN und Mitarbeiter (16) werden Acylgruppen an die Carboxylgruppe der Essigsäure oder anderer Carbonsäuren im Stoffwechsel enzymatisch durch die SH-Gruppe nach der Art eines Acylmercaptans gebunden: α B

Die *Biosynthese* des Trijodthyronins und Thyroxins findet im vorgebildeten Thyroglobulin statt (245), sie setzt die Bildung des Globulins voraus. Protein- und Hormonsynthese sind als nacheinander ablaufende, getrennte Vorgänge zu betrachten. Auf- und Abbau des Globulins folgen den allgemeinen Gesetzen des Stoffwechsels des körpereigenen Eiweißes. An den Tyrosinbausteinen des vom Drüsenepithel gebildeten spezifischen Globulins vollzieht sich die Synthese des Hormons durch stufenweise Jodierung und anschließende Kondensierung zweier Moleküle Dijodtyrosin zu Thyroxin bzw. dessen Umwandlung in Trijodthyronin. Voraussetzung für die Jodierung ist die Bereitstellung von reaktionsfähigem anorganischem Jod.

Die *Aufnahme* von anorganischem Jod aus der Blutbahn wird durch einen für das Schilddrüsengewebe spezifischen Jodkonzentrierungsmechanismus erreicht. Andere Organe des Entoderms (Magen und die Organe der Kiemenbogen, Speicheldrüse) besitzen diesen Mechanismus ebenfalls in geringem Grade. Radioaktives Jod (^{131}J) mütterlichem Blut appliziert, kann in der Schilddrüse der Frucht ab der 12. Foetalwoche nachgewiesen werden. Von der 16. Woche an entwickelt die Schilddrüse des Foetus die typische histologische Schilddrüsenstruktur.

Die außerordentliche Jodtiefer der Schilddrüse kommt in ihrem hohen Anteil am Gesamtjodgehalt des Körpers zum Ausdruck. Sie enthält 12–15% (etwa 40 mg Jod pro 100 g Frischgewicht) des Gesamtjodgehaltes des Organismus, obwohl sie nur 0,03% des Gesamtkörpergewichtes einnimmt. Dementsprechend wird das Jodid in den Schilddrüsenzellen 100–300mal stärker konzentriert als in allen anderen Körperzellen. (Dabei nimmt das Jodid nur 2% des Gesamtjodgehaltes der Drüse ein.)

Der Mechanismus der Aufnahme und Fixierung von Jodid ist unbekannt. Nimmt der Differenzierungsgrad des Drüsengewebes wie im Falle von Schilddrüsentumoren ab, so geht gleichzeitig die Fähigkeit, Jodid aufzunehmen, verloren.

Das Ausmaß der Jodfixierung wird durch die Kapazität des Schilddrüsengewebes durch die Plasma-Jodidkonzentration (S. 173) und durch die Wirkung des thyreotropen Hormones des Hypophysenvorderlappens beeinflusst. Schließlich kennt man zwei Gruppen von Pharmaca, die in den Mechanismus der Jodaufnahme und -fixierung eingreifen (Thyreostatica). Die eine Gruppe sind die Thiocyanat-, Perchlorat-, Chlorat-, Perjodat- und Jodationen. Sie haben die Fähigkeit, die Konzentrierung des Jodids durch die Drüse zu verhindern und das bereits konzentrierte Jodid aus ihr zu verdrängen, so daß es ausgeschieden wird. (Man spricht von einer „Entladung der Schilddrüse“ von anorganischem Jod durch diese Anionen.) Der Wirkungsmechanismus, der durch eine einfache kompetitive Verdrängung nicht zu erklären ist, ist unbekannt. Die zweite Gruppe der Thyreostatica, die sog. Thioamidverbindungen, verhindern die Fixierung des Jodids ohne die Jodkonzentration zu beeinflussen.

Der Vorgang der Fixierung wird durch die Oxydation des aufgenommenen Jodids zum elementaren Jod eingeleitet (Abb. 45). Das oxydierende Ferment ist wahrscheinlich eine Hydroperoxydase. STANBURY und HEDGE (246) fanden, daß sporadische Kretins Jod als Jodid durch ihre Schilddrüse konzentrieren können, jedoch nicht in der Lage sind, Jodid in Jod umzuwandeln. Offenbar ist bei dieser Art von Schilddrüsen das oxydierende Ferment fehlerhaft oder überhaupt nicht ausgebildet. Das elementare Jod lagert sich wahrscheinlich direkt ohne ein besonderes Enzym an bestimmte strukturell bevorzugte Tyrosinreste des Thyroglobulins an. Es entstehen stufenweise Monojodtyrosin und Dijodtyrosin. 15 min nach der Injektion von Radiojodid sind bei der Ratte fast 90% mit dem Protein der Drüse verbunden, davon befinden sich 62,7% in der Dijodfraktion und 12,5% im Thyroxin. Nach 50 Stunden verteilt sich die Aktivität

Tabelle 41 Reaktionen des Coenzym A (nach (217))

System	nachgewiesen in
<i>Donor Systeme</i>	
A Acetyl Co A bildende Systeme	
Acetat + ATP + CoA \rightarrow Acetyl CoA + AMP + PP _i	Taubenleber
Brenztraubensäureoxydation	
Brenztraubensäure + CoA + DPN \rightarrow Acetyl CoA + CO ₂ + DPNH ₂ (erfordert außerdem Aneurin und α Liponsäure)	Herz und Muskel
Brenztraubensäuredismutation	
Brenztraubensäure + CoA \rightleftharpoons Acetyl CoA + CO ₂ + Milchsäure	Herz und Muskel
Acetoacetalspaltung	Taubenleber Herz Schafleber
Umkehrung der Citratbildung	Taubenleber
B Andere Acyl Co A bildende Systeme	
α Ketoglutaräureoxydation (erfordert außerdem Aneurin und α Liponsäure)	Herzmuskel
α Ketoglutarat + DPN + CoA \rightleftharpoons Succinyl CoA + CO ₂ + DPNH ₂	Herzmuskel
Transacylase (Acyl CoA Transferase)	Herzmuskel Niere
Benzoylübertragung (Hippursäurebildung)	Rattenleber
Stearylübertragung (Fettbildung)	Rattenleber
<i>Acceptor Systeme</i>	
A Acetokinasen	
Acylaminacetokinasen	Taubenleber
Citlinacetylase	Rattenhirn
Histaminacetylierung	Taubenleber
Glucosaminacetylierung	Taubenleber
I Kondensierungen	
Acetoacetalbildung	Taubenleber Herz Hefe
Citronensäurebildung	Taubenleber Herz Hefe
Brenztraubensäurebildung	
<i>Komplexe Reaktionen</i>	
Fettsäuresynthese und oxydation	Herz Leber
Steroid- und Fettsynthesen	Hefe Leberschnitte
Hämsynthese	Erythrocyten
Isoprensynthese (?)	Bakterien

Tabelle 42 Physiologische Funktionen der Endprodukte des Acetyl Co A Stoffwechsels

Endprodukt	Funktion
Cholesterol	Muttersubstanz der Sterine und Steroide
Steroid	Sexualhormone
Fett	Energiespeicher
Phosphatidsäuren	" "
Häm	" "
Acetylcholin	" "
Aminosäuren	" "
Acetylsulfonamid	Antigiftung
Hippursäure	Entgiftung
Citronensäure	Endoxydation

Die *Biosynthese* des Trijodthyronins und Thyroxins findet im vorgebildeten Thyreoglobulin statt (245), sie setzt die Bildung des Globulins voraus. Protein- und Hormonsynthese sind als nacheinander ablaufende, getrennte Vorgänge zu betrachten. Auf und Abbau des Globulins folgen den allgemeinen Gesetzen des Stoffwechsels des körpereigenen Proteins. An den Tyrosinbausteinen des vom Drüsenepithel gebildeten spezifischen Globulins vollzieht sich die Synthese des Hormons durch stufenweise Jodierung und anschließende Kondensierung zweier Moleküle Dijodtyrosin zu Thyroxin bzw. dessen Umwandlung in Trijodthyronin. Voraussetzung für die Jodierung ist die Bereitstellung von reaktionsfähigem anorganischem Jod.

Die *Aufnahme* von anorganischem Jod aus der Blutbahn wird durch einen für das Schilddrüsengewebe spezifischen Jodkonzentrationsmechanismus erreicht. Andere Organe des Entoderms (Magen und die Organe der Kiemenbogen, Speicheldrüse) besitzen diesen Mechanismus ebenfalls in geringem Grade. Radioaktives Jod (^{131}J), mütterlichem Blut appliziert, kann in der Schilddrüse der Frucht ab der 12. Foetalwoche nachgewiesen werden. Von der 16. Woche an entwickelt die Schilddrüse des Foetus die typische histologische Schilddrüsenstruktur.

Die außerordentliche Jodgeier der Schilddrüse kommt in ihrem hohen Anteil am Gesamtjodgehalt des Körpers zum Ausdruck. Sie enthält 12–15% (etwa 40 mg Jod pro 100 g Frischgewicht) des Gesamtjodgehaltes des Organismus, obwohl sie nur 0,03% des Gesamtkörpergewichtes einnimmt. Dementsprechend wird das Jodid in den Schilddrüsenzellen 100–300mal stärker konzentriert als in allen anderen Körperzellen. (Dabei nimmt das Jodid nur 2% des Gesamtjodgehaltes der Drüse ein.)

Der Mechanismus der Aufnahme und Fixierung von Jodid ist unbekannt. Nimmt der Differenzierungsgrad des Drüsengewebes, wie im Falle von Schilddrüsentumoren ab, so geht gleichzeitig die Fähigkeit, Jodid aufzunehmen, verloren.

Das Ausmaß der Jodfixierung wird durch die Kapazität des Schilddrüsengewebes durch die Plasma-Jodidkonzentration (S. 173) und durch die Wirkung des thyreotropen Hormones des Hypophysenvorderlappens beeinflusst. Schließlich kennt man zwei Gruppen von Pharmaca, die in den Mechanismus der Jodaufnahme und -fixierung eingreifen (Thyreostatica). Die eine Gruppe sind die Thiocyanat-, Perchlorat-, Chlorat-, Perjodat- und Jodationen. Sie haben die Fähigkeit, die Konzentrierung des Jodids durch die Drüse zu verhindern und das bereits konzentrierte Jodid aus ihr zu verdrängen, so daß es ausgeschieden wird. (Man spricht von einer „Entladung der Schilddrüse“ von anorganischem Jod durch diese Anionen.) Der Wirkungsmechanismus, der durch eine einfache kompetitive Verdrängung nicht zu erklären ist, ist unbekannt. Die zweite Gruppe der Thyreostatica, die sog. Thioamidoverbindungen, verhindern die Fixierung des Jodids ohne die Jodkonzentration zu beeinflussen.

Der Vorgang der Fixierung wird durch die Oxydation des aufgenommenen Jodids zum elementaren Jod eingeleitet (Abb. 45). Das oxydierende Ferment ist wahrscheinlich eine Hydroperoxydase. STANBURY und HEDGE (246) fanden, daß sporadische Kretins Jod als Jodid durch ihre Schilddrüse konzentrieren können, jedoch nicht in der Lage sind, Jodid in Jod umzuwandeln. Offenbar ist bei dieser Art von Schilddrüsen das oxydierende Ferment fehlerhaft oder überhaupt nicht ausgebildet. Das elementare Jod lagert sich wahrscheinlich direkt ohne ein besonderes Enzym an bestimmte strukturell bevorzugte Tyrosinreste des Thyreoglobulins an. Es entstehen stufenweise

schieden. Bei der Ratte zeigt sich äußerlich eine Dermatitis, eine Entzündung um Mund und Nase; bei dunkelhaarigen Ratten ein Ergrauen des Fells. Von den inneren Organen werden Herz, Niere und Nebenniere anatomisch besonders geschädigt. Parallel mit dem Fortschreiten der klinischen Symptome findet man bei Ratten und Geflügel ein Absinken der Konzentration an gebundener Pantothen-säure (in CoA gebundene Pantothen-säure) in den Organen, besonders in der Nebennierenrinde der Leber und dem Herzen. In gleicher Weise sinken die Aktivitäten der CoA-abhängigen fermentativen Funktionen ab. So beobachtet man in Leberschnitten von Pantothen-säuremangelratten eine starke Reduktion des Brenztraubensäureabbaues sowie des Einbaues der Essigsäure in Fett und Cholesterin. Die Oxydation von Capronsäure und Buttersäure durch Leberhomogenat ist gehemmt.

Die CoA-Funktion kann auch am Gesamtorganismus durch Belastungsversuche studiert werden. Acetyl-CoA reagiert mit Sulfanilamid oder p-Aminobenzoesäure unter Bildung der entsprechenden acetylierten Verbindung. Benzoesäure wird unter Vermittlung von ATP in Benzoyl-CoA umgewandelt und reagiert mit Glycin unter Bildung von Hippursäure:



Alle diese Reaktionen benötigen CoA; ihr Umsatz hängt vom CoA-Gehalt der Zellen ab. Bei Pantothen-säuremangel ist der CoA-Gehalt der Zellen und damit auch der Umsatz aller von CoA-abhängigen Reaktionen herabgesetzt. Verfüttert man an gesunde Tiere Benzoesäure, p-Aminobenzoesäure oder Sulfanilamid, so wird ein großer Prozentsatz der Verbindungen in Hippursäure bzw. in die acetylierte Form des Sulfanilamid und der p-Aminobenzoesäure übergeführt und in dieser Form durch die Niere ausgeschieden. Bei Pantothen-säuremangeltieren ist die Ausscheidung der Reaktionsprodukte herabgesetzt (220). Die Pantothen-säuremangelratte scheidet nach Injektion von 25 mg p-Aminobenzoesäure 37% der Dosis in der acetylierten Form (normalerweise 70%) aus. Die gleichen Verhältnisse findet man nach Zufuhr der beiden anderen Verbindungen. Die Größe der Ausscheidung des Reaktionsproduktes im Vergleich zur verabreichten Dosis kann daher als ein indirektes Maß der CoA-Konzentration der Gewebe und damit der Pantothen-säure-Vitalität des Organismus angesehen werden.

Beim Menschen beobachtet man besonders in Indien (221, 222, 223) das sog. *burning fat syndrome*. Bei Patienten mit dieser Erkrankung wurde beobachtet, daß die Fähigkeit zur Acetylierung der p-Aminobenzoesäure von normal 91% auf 78% herabgesetzt ist (224). Nach Gaben von Pantothen-säure steigt die Ausscheidung der acetylierten p-Aminobenzoesäure auf 88% an; zugleich bessern sich die Beschwerden. Daher erscheint es gerechtfertigt, das Syndrom einem Pantothen-säuremangel zuzu-schreiben.

Von besonderem Interesse für die Pathogenese der Pantothen-säuremangelerscheinungen sind die Veränderungen der Nebennierenrinde. Da Acetyl-CoA der Baustein der Steroide ist, hat ein Mangel an CoA zur Folge, daß die Steroidhormone nicht mehr ausreichend synthetisiert werden. Man findet bei der Ratte neben erheblichen anatomischen Schädigungen einen herabgesetzten Cholesterin- und Corticoidgehalt; histochemisch ist ein Verschwinden der Ketosteroidreaktionen zu beobachten (225). Bei

aus (245) Sicher entsteht jedoch Trijodthyronin gleichzeitig und ebenso schnell wie Thyroxin

Jodthyreoglobulin wird in den Drüsenfollikeln durch ein proteolytisches Ferment system in niedere Peptide und Aminosäuren gespalten Die proteolytische Aktivität steht unter dem fordernden Einfluß von thyreotropem Hormon und wird durch Jodid gehemmt Infolge der Proteolyse treten Dijodtyrosin und Thyroxin (zu γ 0.5% vom Gesamtjodgehalt bei der Ratte) sowie Monojodtyrosin und Trijodthyronin in der Schilddrüse als freie Aminosäuren auf (251) Das freie Dijodtyrosin und Monojodtyrosin werden durch dejodierende Fermente zu Tyrosin und freiem Jodid abgebaut und stehen in dieser Form erneut der Hormonsynthese zur Verfügung Bei den Substanzen sind daher im Serum nicht nachzuweisen Freies Thyroxin sowie Trijodthyronin dagegen diffundieren entsprechend dem Konzentrationsgefälle (für Thyroxin 100:1) durch die Drüsenzellen in das Blut

Der Hauptort der Hormonsynthese ist die Schilddrüse Wir wissen durch die Arbeiten von MORRIS (252) daß Thyroxin auch außerhalb der Schilddrüse in beschränktem Umfang gebildet werden kann Wie weit das auch Trijodthyronin betrifft ist noch unbekannt Die Synthese im Gewebe geht prinzipiell den gleichen Weg wie in der Schilddrüse Der Thyroxinbedarf eines Myxodempatienten kann jedoch nicht durch extrathyreoidale Synthese gedeckt werden BANSI (1) nimmt an daß eine erhöhte extrathyreoidale Synthese in den Fällen von Hyperthyreose in Betracht gezogen werden muß in denen der Erfolg einer Thyreoidektomie ausbleibt

Neben dem Abbau von Dijodtyrosin und Monojodtyrosin durch Dejodierung in der Schilddrüse ist ein Abbau beider Verbindungen durch Serum sowie durch Leber und Nierengewebe bekannt In den beiden Organen werden Monojodtyrosin und Dijodtyrosin in geringem Maße dejodiert Dijodtyrosin wird außerdem durch Transaminierung in 3,5-Dijod-p-oxyphenylbrenztraubensäure bzw milchsäure umgesetzt über deren weiteres Schicksal nichts bekannt ist (251) Das bei Dejodierung freigesetzte Tyrosin sowie das anorganische Jod schließen sich dem allgemeinen Jod- und Aminosäurenkreislauf an Thyroxin und in geringerem Umfang Trijodthyronin werden als Glucuronsäurekonjugate durch die Gallenblase ausgeschieden (253-255) Bei der Paarung von Glucuronsäure und Thyroxin dient Uridindiphosphatglucuronsäure als Glucuronsäuredonor (255)

Der Jodmangel oder überschuß führen zu den bekannten Störungen der Schilddrüse und der Jod- und Thyroxinproduktion Das Jod der Nahrung liegt hauptsächlich in anorganischer Form als Jodid vor und wird in dieser Form schnell und nahezu vollständig im Darm resorbiert Nur wenig Jodid erscheint im Stuhl Der Grad der Resorption durch die Darmschleimhaut ist normal etwa 5% einer Dosis pro Minute aufnimmt (LEBLOND (257)) variiert direkt proportional mit der Höhe der Schilddrüsenaktivität (langsame Resorption bei Myxodem)

Die Schilddrüse nimmt das anorganische Jod auf und baut es in das Schilddrüsenhormon ein das in die Blutbahn secerniert wird Die Größe der täglich von der Schilddrüse secernierten Hormonmenge beträgt etwa 110 γ Thyroxin (= 70 γ Thyroxin-jod (256)) Daten für Trijodthyronin liegen nicht vor Da man mit ca. 80 γ Trijodthyronin die Substitution bei komplettem Myxodem erreichen kann (GROSS PITT RIVERS TROTTER (258)) wird der Wert etwa in der gleichen Größenordnung

Zwischenstoffwechsel und Schilddrüse

Im Jahre 1821 wurde das Jod kurz nach seiner Entdeckung durch GAY LUSSAC von dem schweizerischen Arzt COINDET (228) in die Therapie der Kropfkrankheiten eingeführt. COINDET hatte gefunden, daß das wirksame Prinzip der seit Jahrhunderten bei der Kropfbehandlung benutzten Algen freies Jod ist. Um die Mitte des 19. Jahrhunderts fand man, daß ein experimentelles Myxödem durch Extirpation der Schilddrüse erzeugt, durch Zufuhr eines Schilddrüsenextraktes wieder behoben werden kann. Die

Funktion der Drüse mit dem Jodgehalt im Zusammenhang stunde. 1901 isolierte OSWALD (230) einen jodhaltigen Eiweißkörper, das Thyreoglobulin, aus der Drüse. 1916 stellte KENDALL (231) eine jodhaltige Aminosäure, das Thyroxin, aus einem Drüsenextrakt dar. 1926 gelang HANICHOV (232) die Konstitutionsaufklärung und Synthese des Thyroxins. 1953 fanden GROSS und PITT RIVERS (233) das Trijodthyronin.

Durch Zufuhr von Thyreoglobulin, Thyroxin oder Trijodthyronin kann die Funktion der Schilddrüse in einem schilddrüsenlosen Organismus ersetzt werden. Die wirksamen Bestandteile des Thyreoglobulins sind die beiden peptidisch gebundenen Aminosäuren Thyroxin und Trijodthyronin, die im Organismus hydrolytisch in Freiheit gesetzt werden. Thyreoglobulin ist nur der Träger einer mobilisierbaren Wirkungsgruppe, kein Hormon. Die eigentlichen Hormone der Schilddrüse sind das freie Trijodthyronin und das Thyroxin. Die Schilddrüse ist der Ort, an dem sie synthetisiert und in den Organismus sezerniert werden.

Physiologie des Jodkreislaufs

Im tierischen Organismus findet man neben anorganischem Jod in der Form von Jodid und elementarem Jod (in Spuren) eine Reihe von niedermolekularen organischen jodhaltigen Verbindungen sowie einen jodhaltigen Eiweißkörper, das Thyreoglobulin.

Bei den niedermolekularen jodhaltigen Verbindungen handelt es sich um Intermediate der Synthese und des Abbaues der Schilddrüsenhormone. Chemisch sind sie bis auf das Monojodhistidin-Derivate oder Transaminierungsprodukte des L-Tyrosins, die teils als freie, teils als eiweißgebundene Aminosäurederivate vorliegen.

Das einfachste L-Tyrosinderivat, das 3-Monojodtyrosin, kommt ausschließlich in der Schilddrüse in Spuren in freiem Zustand, zum größten Teil in gebundener Form als Baustein des Thyreoglobulins vor. Monojodtyrosin (etwa 0,1–0,2% des Gesamtglobulins) enthält 10–15% des Gesamtjods der Schilddrüse (Ratte) und ist ein Zwischenprodukt bei der Synthese des Schilddrüsenhormones. 3,5-Dijodtyrosin, von seinem Entdecker DRECHSEL (234) 1895 nach seiner Herkunft aus Gorgonia verrucosa Pillis als Jodgorgonin bezeichnet, findet sich fast nur in gebundener Form im Thyreoglobulin zu etwa 0,7–1%, und enthält 30% des Gesamtjods des Thyreoglobulins. Es stellt wie das Monojodtyrosin ein Zwischenprodukt bei der Synthese des Schilddrüsenhormones dar. Die Jodgorgonin spielt in der Therapie der Schilddrüsenunterfunktion eine Rolle. Sie wird durch tierisches Gewebe dejodiert, worauf das freie Jodid wirksam wird. In der letzten Zeit sind zwei jodhaltige Triamin-

WOLFF und CHAIKOFF (260) haben dies als homöostatische Selbstregulation der Hormonsynthese bezeichnet. Mit physiologischen Joddosen wird dieser Sättigungsgrad kaum erreicht. Lediglich durch wiederholte Gaben mittlerer Dosen geht die Aufnahmekapazität der Schilddrüse so weit zurück, daß eine partielle Hemmung eintritt. Der Einfluß des Blutjodidspiegels auf die Jodidfixierung geht aus Tabelle 46 hervor.

Der erhöhte Blutjodidspiegel nach pharmakologischen Dosen wird durch die Tätigkeit der Excretionsorgane ausgeglichen. Der Umfang der Excretion ist der Größe der gegebenen Dosis proportional. Die Ausscheidung zeigt exponentiellen Verlauf.

Die Jodidclearance durch die Niere bleibt im Bereiche einer Plasmajodidkonzentration von 10 mg% bis 0,02% (normal etwa 1%) bei normaler Nierenfunktion fast konstant (261). Sie beträgt im Durchschnitt etwa $34 \text{ cm}^3 \text{ Plasma/min}$ mit individuellen Schwankungen von 11—55 $\text{cm}^3 \text{ Plasma/min}$. Der Wert beträgt etwa ein Viertel der Glomerulusfiltrationsrate und man kann daher nach RIGGS (256) annehmen, daß etwa drei Viertel des Jodids im Primärharn durch den Tubulusapparat rückresorbiert werden. Auch bei niedrigen Plasmajodidkonzentrationen kann die Niere kein Jodid retinieren. Die Tatsache macht sich unter Jodmangelbedingungen ungünstig bemerkbar, durch die große Jodtiefer der Schilddrüse wird sie physiologisch ausgeglichen. Da die Ausscheidungsfunktion der Niere von Störungen des Jodstoffwechsels nicht beeinflusst wird, hängt die ausgeschiedene Menge vom Aktivitätsgrad der Schilddrüse ab. Je mehr Jodid (als ^{131}J) in der Schilddrüse zurückbleibt, desto weniger erscheint im Urin. Die Beziehungen zwischen der Größe der Jodaufnahme in der Schilddrüse und der Ausscheidung im Harn werden in verschiedenen Formen für die klinische Diagnostik verwertet.

Die Größe der Ausscheidung von Jodid durch die Lunge steht in direkter Beziehung zum Jodidspiegel im Blut. Sie kann nach Gabe von Radiojodid durch Messung der als ^{131}J ausgeatmeten Radioaktivität bestimmt und als Grundlage einer Funktionsprobe der Schilddrüse verwendet werden (257). Der Magen nimmt pharmakologische Dosen Radiojodid entsprechend seiner Aktivität auf. Nach Histamininjektion werden in den ersten 30 Minuten nach Jodapplikation bis zu 30% der Dosis in den Magen secretiert. Das Jodidion verhält sich also auch hier wie das Chloridion und tritt als Jodwasserstoffsäure im Magensaft auf. Dieses Jodid wird im Darm wieder resorbiert. Die Secretion und spätere Rückresorption wird als Darmkreislauf des Jodes mit einer gewissen Speicherungsfunktion angesehen. In diesen Kreislauf geht auch das mit der Galle ausgeschiedene Jodid ein (LEBLOND (257)).

Selbst wenn der Körper von hohen Joddosen überflutet wird, ist die wirkliche Aufnahme von Jodid durch die verschiedenen Organe gegenüber der Konzentrationsleistung der Schilddrüse praktisch zu vernachlässigen. Der Blutjodidspiegel ist nach 24 Stunden wieder ausgeglichen. Eine besondere Konzentrierung von Jodid in Hypophyse, Ovarien oder Nebennieren konnte mit der Radiojodmethode nicht nachgewiesen werden.

Die Jodbilanz (siehe das Modell von RIGGS Abb. 50 (S. 192) Tab. 49) wird durch das Nahrungsjod, den Jodverbrauch als Thyroxin (Hormonjod) im peripheren Stoffwechsel und durch die Jodausscheidung bestimmt. Schwankungen der Zufuhr an Nahrungsjod werden durch die Speicherung in der Schilddrüse weitgehend ausgeglichen zugunsten einer kontinuierlichen Synthese und Secretion des Hormons. Anatomisch kommt es zu Vergrößerung oder Verkleinerung der funktionierenden Oberfläche der Drüse je nach der Größe der täglichen Jodzufuhr (Jodmangelkropf usw.). Der Verbrauch an Hormon und damit die Synthese und Secretion in der Schilddrüse

Dialyse, freigemacht werden kann. Der Hormonträger ist ein Lipoprotein, das im elektrischen Feld bei pH 8,5 mit der Bande des α_1 Globulins (Inter alpha Zone (240)) wandert. Ein kleiner Teil des Gesamtthyroxins liegt auch in freier Form im Blute vor. Trijodthyronin ist im Plasma ebenfalls in der Inter alpha Zone nachzuweisen (241, 242). Trijodthyronin und Thyroxin ergeben berechnet als organisches Jod, etwa 6–8 μ g Jod/100 cm³ Plasma.

Über die Konzentration der beiden Verbindungen im Gewebe weiß man nichts. Aus dem organischen Jodgehalt der Gewebe kann man eine Hormonkonzentration von etwa 10^{-7} – 10^{-8} mol/l errechnen (SALTEN (243)).

Neben den jodhaltigen Tyrosinderivaten findet man in der Schilddrüse des Hundes

Von den in der Natur vorkommenden jodhaltigen Eiweißkörpern ist für den menschlichen Stoffwechsel nur das Thyreoglobulin von Interesse (244). Es findet sich ausschließlich in den Kolloidfollikeln der Schilddrüse. Im Plasma ist es weder immunologisch noch chemisch nachzuweisen. ROCHE und seine Mitarbeiter (244) konnten aus Schweineschilddrüsen ein reines Thyreoglobulin isolieren, das sich bei Ultrazentrifugation und Elektrophorese als einheitlicher Stoff verhält. Bei der fraktionierten Fällung mit Neutralsalzen lassen sich drei Bestandteile heraustrennen, die als verschiedene Aggregationszustände der Verbindung aufgefaßt werden: Menschliches Thyreoglobulin verhält sich grundsätzlich gleich. Entsprechend seinen Löslichkeitseigenschaften gehört Thyreoglobulin zur Gruppe der Globuline mit einem Molekulargewicht von 650 000. Seine chemisch wichtigste Eigenschaft ist die Fähigkeit, Jod in großen Mengen zu binden und zwar durch Tyrosin, seine Derivate sowie durch Histidin (Tab. 45). Unter normalen Bedingungen ist die Konzentration der einzelnen Aminosäuren in der Schilddrüse relativ konstant. Der Gehalt an Tyrosin schwankt bei Schweinen, Ochsen, Hunden und anderen Tieren nur innerhalb geringer Grenzen. Bei kranken Menschen wurden Veränderungen der Aminosäurezusammensetzung gefunden, die besonders den Tyrosin- und Cysteingehalt betreffen. Das Thyreoglobulin eines menschlichen Kolloidkropfes ist reicher an Tyrosin als das Protein einer hyperplastischen Schilddrüse. Der Gehalt an anderen Aminosäuren dagegen ist konstant. Der Jodgehalt kann zwischen 0,87% und 0,18% schwanken. Bei verschiedenen Arten ist der Wert für das Verhältnis Thyroxinjod zu Totaljod (0,24–0,32) konstant und unabhängig vom Gesamtjodgehalt des Proteins.

Tabelle 45 Jodhaltige Aminosäuren und ihre Ausgangssubstanzen in Schweine thyreoglobulin (modifiziert nach ROCHE (244))

Aminosäure	% des Proteins	% vom Gesamtjod des Proteins**
Tyrosin	3,12	—
Monojodtyrosin	0,1–0,2	10–15
Dijodtyrosin*	0,5	} 90–95%
Thyroxin*	0,21	
Trijodthyronin	?	?
Histidin	2,23	—
Monojodhistidin	—	1–3

* Gehalt schwankt von Tier zu Tier.

** Gesamtjodgehalt schwankt im Durchschnitt etwa 0,18%.

Nitrophenole (2,4 Dinitrophenol) den Sauerstoffverbrauch in gleicher Weise wie Thyroxin beeinflussen (265, 266) Physiologisch können sie jedoch das Hormon nicht ersetzen Bei Behandlung des Myxödems mit Dinitrophenol erreicht man eine Normalisierung des Grundumsatzes sowie das Auftreten der Kreatinurie, jedoch keine Besserung der übrigen Symptome Gleichfalls kann Dinitrophenol das Thyroxin in seiner Wirkung auf den wachsenden Organismus nicht ersetzen

Schließlich ist WOOLLEY (267) und MACLAGAN (268) gelungen, Strukturantagonisten des Hormons herzustellen Sie verdrängen durch strukturelle Analogie im Sinne einer kompetitiven Hemmung das Hormon vom Orte seiner Wirkung Einer der stärksten Antagonisten ist der *n*-Butylester der 4 Oxy 3,5 dijodbenzoesäure

Aus der chemischen Struktur des Hormons ergeben sich Anhaltspunkte für seine Wirkungsweise Bereits KENDALL (269) hat die Vermutung ausgesprochen daß das Hormon in die Redoxorgane der Zelle eingreift NIEMANN (270) hat darauf hingewiesen daß die Grundstruktur des Hormons durch die Fähigkeit, in ein Chinoid überzugehen, gekennzeichnet ist Man weiß jedoch nicht, wo das Hormon in die Redoxsysteme der Zelle eingreift In isolierten Organen, in Gewebsschnitten in Gewebshomogenaten und schließlich in der Mitochondrienfraktion der Zelle zeigte sich regelmäßig daß nach Zufuhr von Schilddrüsenextrakt oder Schilddrüsenhormon der Sauerstoffverbrauch steigt und nach Thyreoidektomie bzw Stilllegung der Schilddrüse durch Thyreostatica der Sauerstoffverbrauch sinkt Der menschliche Stoffwechsel unterliegt den gleichen Einflüssen Eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge zeigt sich neben vermehrtem Sauerstoffverbrauch in einem erhöhten Verbrauch an Substraten der biologischen Oxydation, die ihrerseits aus Kohlenhydraten, Fett oder Aminosäuren gebildet werden Dem Kliniker ist der hohe Verbrauch der Nährstoffe bei hyperthyreotischen Zuständen seit langem bekannt Er führt häufig zu Gewichtsverlust durch Verbrennung der Körpersubstanz Das Symptom des gesteigerten Sauerstoffverbrauches bleibt aus wenn nicht genügend Substrat zur Verfügung steht So ist es bei Vitamin B₁ Mangel nicht möglich, durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches zu erzeugen, da durch die mangelhafte Decarboxylierung der α Ketocarbonsäuren nicht genug Substrate für die Verbrennung geliefert werden können (WILLIAMS und KENDALL (271))

Betrachtet man bei der Hyperthyreose die Umsatzgrößen der energieerfordernden Reaktionen so vermißt man eine dem hohen Sauerstoffverbrauch entsprechende Steigerung In der Bilanz ist die Energieausbeute der Zellatmung verschlechtert

Erst in den letzten zehn Jahren sind die quantitativen Beziehungen zwischen dem Oxydationsumsatz und den energieliefernden Reaktionen, den oxydativen Phosphorylierungen, näher untersucht worden (S 100) Man findet in der Bilanz dieser Reaktionen eine enge Beziehung zwischen dem Sauerstoffverbrauch und der Synthese energiereicher Phosphatbindungen, die besagt daß normalerweise 60—70% der theoretisch zu erwartenden Menge an chemischer Energie in energiereiches Phosphat übergeführt werden Versuche von MARTIN und HESS (43) haben gezeigt daß das Schilddrüsenhormon *in vitro* und *in vivo* einen Einfluß auf die oxydative Phosphorylierung hat Untersucht man unter den Bedingungen der experimentellen Hyperthyreose den Umsatz der oxydativen Phosphorylierung am isolierten Organ (Leber, Zwerchfellmuskulatur, Niere) so findet man, daß die Ausbeute an energiereichem Phosphat in Beziehung zum Sauerstoffverbrauch herabgesetzt ist (S 108) Umgekehrte Verhältnisse liegen bei Hypothyreosen vor Die verschiedenen Folgen die sich aus dieser Beeinflussung der oxydativen Phosphorylierung ergeben, sind bereits

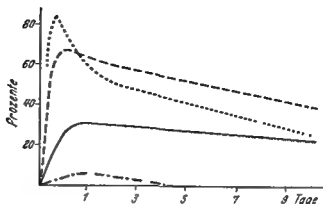


Abb 46 Radiojodidaufnahme der Schilddrüse in Prozenten der zugeführten Dosis bei verschiedenen Funktionszuständen nach einmaliger Gabe von Radiojodid (W. HORST und G. A. HARNACK (259))

— — — — — Schwerste Überfunktion, — — — — — mittlere Überfunktion
 ————— normale Funktion — · — · — eindeutige Unterfunktion

die zum Austritt unphysiologischer Mengen von Schilddrüsenhormon, unter Umständen auch von Schilddrüsenweiß, ins Plasma führt.) Daher verwendet man in der Praxis tragerfreie Tracer-Dosen des ^{131}J , die bei einer Konzentration von 0,01 γ Jodid pro 100 mC frei von natürlichem Jod sind, es werden 30—60 μC ^{131}J appliziert.

Die Funktionsanalyse der Schilddrüse kann mit verschiedenen Methoden vorgenommen werden, durch direkte Messung der Geschwindigkeit und Größe der Jodaufnahme durch die Schilddrüse, durch Bestimmung der Größe der Jodausscheidung und durch Bestimmung der Geschwindigkeit der Hormonsecretion. Größe und Geschwindigkeit der Radiojodidaufnahme durch die Schilddrüse wird 2, 12 oder 24 Stunden nach Gabe einer Tracer Dosis durch Messung der Strahlung über der Halsregion mittels eines abgeschirmten Geiger-Müller Zählens bestimmt. Abbildung 46 und Tabelle 48 zeigen den zeitlichen Verlauf der Jodidaufnahme (259), deren Ge-

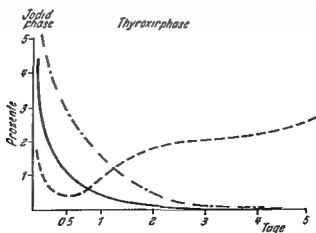


Abb 47 Verhalten des Serumjodids nach einmaliger ^{131}J Gabe in Prozenten der zugeführten Radiojodiddosis pro Liter Serum (W. HORST und G. A. HARNACK (259))

————— Normal
 — — — — — Patient mit Myxödem — · — · — Patient mit Hyperthyreose

liegen, jedoch so zu verstehen sein, daß sich beide Hormone gegenseitig ersetzen können. Die Ausscheidung der Hormone durch die Niere oder die Galle ist normalerweise zu vernachlässigen. Im normalen Kreislauf wird das Hormon über die Blutbahn verteilt und gelangt in die Peripherie zum Orte seiner Wirkung. Das nicht an Eiweiß gebundene Hormonjod des Blutes, das nur einen sehr kleinen Prozentsatz des Gesamthormonjodes ausmacht, steht mit dem Gewebshormonjod durch Diffusion in Verbindung (Horst (259)).

In der Peripherie wird das organisch gebundene Jod nach Ausübung seiner Funktion wieder zu anorganischem Jod abgebaut, in die Blutbahn entlassen, ausgeschieden oder wieder von der Schilddrüse aufgenommen.

Die Jodidverteilung nach Resorption ist unabhängig von der Applikationsart und wird durch die Größe der gegebenen Dosis bestimmt. Eine physiologische Joddosis (0,01–25 γ Jod) mischt sich nach Resorption bei oraler Applikation mit dem Blutjodid und folgt dem normalen Jodidkreislauf, ohne die Jodidkonzentration des Blutes (normal weniger als 1 $\gamma\%$) wesentlich zu beeinflussen. Pharmakologische Dosen (500 γ – 1 mg Jod) erhöhen die Jodidkonzentration beträchtlich und entfalten pharmakologische Wirkungen. Das Jod verteilt sich entsprechend dem Konzentrationsgefälle über Blutbahn und extracelluläre Räume. Das Jodidion verhält sich hier, wie in vielen anderen physiologischen Eigenschaften wie das Chloridion. Es dringt in alle Gewebsspalten und Transsudate ein. Ein freier Austausch ist in beiden Richtungen zwischen Blut und Gewebslymphe nachgewiesen. Wird durch eine pharmakologische Dosis die Jodidkonzentration in Blut und Lymphe stark erhöht, so treten die Excretionsorgane wie Nieren, Leber, Magen und Lunge sowie die Schilddrüse mit ihrer Jodspeicherungsfunktion so lange über das normale Maß hinaus in Tätigkeit, bis sich die normale Jodidkonzentration im Plasma wieder eingestellt hat.

Der Umfang der Jodfixierung in der Schilddrüse wird u. a. durch die Plasmajodidkonzentration bestimmt. Eine physiologische Joddosis ist beim Menschen 48 Stunden nach der

Dosis da

In diesen

Jodid überschwemmt und 10 min nach oraler Gabe ist die Drüse bereits maximal gesättigt. Nun nimmt sie kein Jodid mehr an. Als Folge der Sättigung setzt eine Hemmung des Jodidfixierungsmechanismus und der Thyroxinsynthese und -secretion ein. So kann z. B. die normale Schilddrüse von Hund, Ratte, Kaninchen nicht mehr als 10–20 mg Jod pro 100 g Frischgewebe über die normale Konzentration hinaus in sich aufnehmen (257). Bei einer Blutjodidkonzentration, die bei der Ratte etwa 20 bis 5,7 $\gamma\%$ beträgt, tritt die Sättigung der Drüse und mit ihr die Hemmung ein (Tab. 46).

Tab. 46 Einfluß des Blutjodspiegels auf die Jodfixierung in der Schilddrüse nach LEBLOVD (257). Bestimmung im Zeitpunkt der maximalen ^{131}J Konzentration in der Schilddrüse

Dosis des injizierten ^{131}J mg/kg Körpergewicht	^{131}J Gehalt des Blutes mg/100 cm ³	^{131}J Gehalt der Schilddrüse mg/100 g	Verhältnis Schilddrüsenjod Blutjod
50	~ 31	23	3
5	1,25	16	13
0,1	0,032	7	219
0,005	0,001	1,6	533

das ihre natürliche Größe sowie die gleichmäßige oder unterschiedliche Anreicherung der Radioaktivität in der Schilddrüse wiedergibt. Das Ausmaß der Anreicherung von Radiojodid ist vom Funktionszustand der Drüse abhängig. Eine Änderung des Funktionszustandes kann pathologisch anatomisch sowohl diffuse als auch lokalisierte Veränderungen des Drüsengewebes zur Grundlage haben. Aus diesem Grunde ist die Strukturanalyse ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik der pathologisch anatomischen Grundlagen der Schilddrüsenerkrankungen.

Die wesentliche Stütze der klinischen Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen ist die Bestimmung des Grundumsatzes als Ausdruck der direkten Wirkung des Hormons auf den Energiestoffwechsel (S. 175). Als zusätzliche Methoden sind der Radiojodtest, die Bestimmung des proteingebundenen Serumjodes, des Serumcholesterins und der Kreatinausscheidung eingeführt worden, deren Beurteilung weiter unten besprochen wird.

Geschichte der Klinik

Die klassischen Symptome der Schilddrüsenunter- und überfunktion waren lange vor der Entdeckung des Schilddrüsenhormons bekannt. 1800 fand CULING (276) in England bei sporadischem Kretinismus eine Schilddrüsenatrophie. Neun Jahre später wurde von SCHIFF (277) in Genf die erste tierexperimentelle Hypothyreose durch Entfernung der Schilddrüse erzeugt. 1873 beschrieb GULL (278) eine besonders bei Frauen vorkommende „cretinoid condition“. Wegen des hohen Mucingehaltes der Haut führte ORD (279) 1878 für den Zustand den Namen Myxodem ein. REVERDIN (280) und KOCHER 1883 (281) fanden, daß sich die Gull'sche Krankheit entwickelt

stets auch Exophthalmus charakterisiert ist. Im deutschen Schrifttum wurden diese Leitsymptome 1840 von dem Merseburger Arzt v. BASEDOW (285) beschrieben und sind seitdem als Merseburger Trias bekannt. Das Krankheitsbild nennt man nach seinen Entdeckern im deutschen Sprachkreis Morbus Basedow, im englischen Graves' disease.

Pathologie der Hypothyreosen

Die Ursache der Hypothyreose ist die gestörte endokrine Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon durch Unterfunktion der Schilddrüse. Die Hormonproduktion und -secretion kann durch exogene oder endogene Faktoren gehemmt oder unterbrochen sein. Dabei handelt es sich um mangelnde Jodzufuhr in jodarmen Gegenden, um Störungen der Schilddrüse infolge exogener Noxen, um Störungen der hypophysären Regulation des Jodkreislaufes oder auch der Hormonsynthese, möglicherweise auf konstitutioneller Ebene. Das Fehlen, die Atrophie und Degeneration der Schilddrüse klinisch unterscheidet die Formen des endemischen und sporadischen Kretinismus, die Hypothyreose des

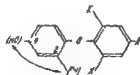
hängt von der Aktivität des peripheren Stoffwechsels ab (256). Ein einfacher Regelmechanismus beherrscht diese Beziehung. Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut regt den Hypophysenvorderlappen zur vermehrten Secretion des thyreotropen Hormons an, das die Aktivität der Schilddrüse steigert. Synthese und Secretion des Hormons nehmen zu. In vivo und in vitro läßt sich eine Beschleunigung der Jodidaufnahme und Fixierung der Kondensationsreaktion sowie der Hormonsecretion nachweisen. Unter der Einwirkung großer Mengen thyreotropen Hormons kommt es makroskopisch zu Hypertrophie, Hyperplasie und Vascularisierung der Drüse als Ausdruck der vermehrten Aktivität. Vermehrung des Hormonjodes im Blute führt zu einem Absinken der Secretionsrate des thyreotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen und zur Ruhigstellung der Schilddrüse.

Physiologische Wirkung des Schilddrüsenhormons

Seit den Experimenten von MAGNUS LEY (51) im Jahre 1895 weiß man, daß die Schilddrüsenüberfunktion von einer Steigerung, die Schilddrüsenunterfunktion von einer Verminderung der Sauerstoffaufnahme begleitet ist. Dieses Phänomen ließ einen grundsätzlichen Einfluß des Hormons auf die Körperfunktionen vermuten und ist durch die Jahre ein Ausgangspunkt für die Erforschung der Hormonfunktion gewesen. Andere an verschiedenen biologischen Objekten beobachtete Wirkungen des Hormons lassen sich dieser Wirkung mehr oder weniger unterordnen. Ein tieferes Verständnis für die Beziehung zwischen dem Hormon und den Vorgängen der cellulären Atmung wurde erst in den letzten Jahren durch die Erweiterung unseres Wissens über die Regulation der Atmung ermöglicht (S. 132).

Das Problem des Wirkungsmechanismus ist dadurch kompliziert, daß das Hormon im Blut in zwei Formen als Thyroxin und Trijodthyronin circulierte. Qualitativ zeigen beide Substanzen die gleichen physiologischen Wirkungen, quantitativ wirkt Trijodthyronin stärker als Thyroxin (BARKER (262)).

Der biologischen Wirkung der Schilddrüsenhormone liegt keine streng spezifische chemische Struktur zugrunde. FRIEDEN und WINZLER (263) sowie NIEMANN (264) haben gezeigt, daß man durch chemische Änderung des Hormonmoleküls Verbindungen erhält, die qualitativ die gleiche physiologische Wirkung haben, wenn auch quantitativ schwächer. Ersetzt man die Jodatome durch Brom, so erhält man das Ictrabromthyronin, das etwa die Hälfte der Wirkung des Thyroxins entfaltet. Das Ictranitrothyronin zeigt nur noch $\frac{1}{4000}$ der Wirkung. Folgende Struktur ist das Minimum, welches zur Erzielung der physiologischen Hormonwirkung notwendig ist.



X = J, Br, Cl, NO₂

R = muß entweder COOH oder NH₂ enthalten

OH kann entweder in 2- oder 4-Position stehen

Minimalstruktur für die Thyroxinwirkung. (263)

Weitere Änderung der Hormonstruktur führt zu Substanzen, die sich vom Schilddrüsenhormon auch in ihrer qualitativen Wirkung unterscheiden. Es ist bekannt, daß

nach mehreren Jahren Degenerationserscheinungen und Atrophie des zum Zwecke der Kompensation zurückgelassenen Teiles des Schilddrüsengewebes vor. In vielen Fällen von Hypothyreose kann die Ursache nicht geklärt werden.

Die Veränderung des Jodkreislaufes wird durch den vollständigen oder teilweisen Ausfall der Schilddrüse bestimmt. Exogenes Jod, in Form einer Testdosis von Radiojodid, wird daher nicht durch die Schilddrüse aufgenommen, sondern durch die Niere ausgeschieden (Tab. 48 und 49, Abb. 50.), die Dosis erscheint zu 100% in wenigen Tagen im Harn, obwohl in Zusammenhang mit dem Ausfall des Hormons die Nieren clearance für anorganisches Jod sinkt (17,9 cm³/min, normal 34 cm³/min) (256). Die Hormonproduktion der Schilddrüse fällt ganz oder teilweise aus. Man findet im Serum wenig oder kaum Hormonjod (eiweißgebundenes Jod) (nach Riggs (256) weniger als 3% bei 14 Myxodempatienten normal 3,5—7 0%;) (Veil und Sturm (272) haben schon 1925 auf die Erniedrigung des eiweißgebundenen Jods hingewiesen.) Ein Hinweis auf den herabgesetzten Plasmahormonspiegel ist die Erniedrigung des Verhältnisses von eiweißgebundenem Jod zum Gesamtjod.

Durch Untersuchung der Wirkung von thyreotropem Hormon auf den hypothyreoten Jodkreislauf ist es möglich, zwischen verschiedenen Formen des Hypothyreoidismus zu unterscheiden. Ist ein Myxodem durch Mangel an thyreotropem Hormon (hypophysäre Insuffizienz) entstanden, so kommt es auf die Zufuhr von (100—500) Junkmann-Schoeller-Einheiten thyreotropem Hormon zu Erhöhung der Schilddrüsendurchblutung, vermehrter Radiojodidaufnahme in der Schilddrüse, Vermehrung des eiweißgebundenen Jods im Plasma und Verringerung der renalen Radiojodidausscheidung. Das gleiche tritt ein, wenn die Schilddrüse durch Jodid gehemmt ist. Liegt dagegen die Ursache für eine Hypothyreose in einer primären Störung der Schilddrüse (anatomische Veränderung oder auch Thyreostatica), so hat die Zufuhr von thyreotropem Hormon keine Wirkung.

Untersucht man das Verhalten des körpereigenen thyreotropen Hormons (durch Bestimmung des Hormons im biologischen Test) bei primärem und bei sekundärem hypophysärem Myxodem, so findet man bei primärem Myxodem und intakter Hypophyse große Mengen an thyreotropem Hormon im Urin (296), weil die Hypophyse das thyreotrope Hormon zur Anregung der Schilddrüse vermehrt ausschüttet. Ist jedoch die Hypophyse selbst gestört, so bleibt die Produktion und damit die Ausscheidung des thyreotropen Hormons aus.

Die verminderte Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon führt zur Abnahme des Sauerstoffverbrauches des Gesamtorganismus. Daran nehmen Skelett, Muskulatur, glatte Muskulatur, Herz, Niere, Lunge, Haut, Knochenmark und Leber teil. Der prozentuale Anteil der einzelnen Organe ist nicht bekannt. Es ist experimentell nicht gesichert, ob die Geschlechtsorgane, das lymphatische System und das Hirn (S. 195) unter Mangel an Schilddrüsenhormon den Sauerstoffverbrauch ebenfalls herabsetzen.

Grundumsatz wenig

Die Beziehung zwischen dem Sauerstoffverbrauch und der Energieproduktion ergibt sich aus folgender schematischer Bilanzgleichung der cellulären Atmung:

$$\text{Verbrennungssubstrat} + \text{Sauerstoff} = \text{Wasser} + \text{Kohlendioxid} + \text{Stickstoffschlacke} + \text{Energie (Wärmebildung und cellulläre Arbeit)}$$

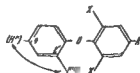
hängt von der Aktivität des peripheren Stoffwechsels ab (256). Ein einfacher Regelmechanismus beherrscht diese Beziehung. Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels im Blut regt den Hypophysenvorderlappen zur vermehrten Secretion des thyreotropen Hormons an, das die Aktivität der Schilddrüse steigert. Synthese und Secretion des Hormons nehmen zu. In vivo und in vitro läßt sich eine Beschleunigung der Jodid Aufnahme und Fixierung der Kondensationsreaktion sowie der Hormonsecretion nachweisen. Unter der Einwirkung großer Mengen thyreotropen Hormons kommt es makroskopisch zu Hypertrophie, Hyperplasie und Vascularisierung der Drüse als Ausdruck der vermehrten Aktivität. Vermehrung des Hormonjodes im Blute führt zu einem Absinken der Secretionsrate des thyreotropen Hormons im Hypophysenvorderlappen und zur Ruhigstellung der Schilddrüse.

Physiologische Wirkung des Schilddrüsenhormons

Seit den Experimenten von MAGNUS LEVY (21) im Jahre 1893 weiß man, daß die Schilddrüsenüberfunktion von einer Steigerung, die Schilddrüsenunterfunktion von einer Verminderung der Sauerstoffaufnahme begleitet ist. Dieses Phänomen ließ einen grundsätzlichen Einfluß des Hormons auf die Körperfunktionen vermuten und ist durch die Jahre ein Ausgangspunkt für die Erforschung der Hormonfunktion gewesen. Andere an verschiedenen biologischen Objekten beobachtete Wirkungen des Hormons lassen sich dieser Wirkung mehr oder weniger unterordnen. Ein tieferes Verständnis für die Beziehung zwischen dem Hormon und den Vorgängen der cellularen Atmung wurde erst in den letzten Jahren durch die Erweiterung unseres Wissens über die Regulation der Atmung ermöglicht (S. 132).

Das Problem des Wirkungsmechanismus ist dadurch kompliziert, daß das Hormon im Blut in zwei Formen als Thyroxin und Trijodthyronin circulierte. Qualitativ zeigen beide Substanzen die gleichen physiologischen Wirkungen, quantitativ wirkt Trijodthyronin stärker als Thyroxin (BARKER (262)).

Der biologischen Wirkung der Schilddrüsenhormone liegt keine streng spezifische chemische Struktur zugrunde. FRIEDEN und WINZLER (263) sowie NIEMANN (264) haben gezeigt, daß man durch chemische Änderung des Hormonmoleküls Verbindungen erhält, die qualitativ die gleiche physiologische Wirkung haben, wenn auch quantitativ schwächer. Ersetzt man die Jodatome durch Brom, so erhält man das Tetrabromthyronin, das etwa die Hälfte der Wirkung des Thyroxins entfaltet. Das Tetranitrothyronin zeigt nur noch $1/3000$ der Wirkung. Folgende Struktur ist das Minimum, welches zur Erzielung der physiologischen Hormonwirkung notwendig ist:



X = J, Br, Cl, NO₂

R muß entweder COOH oder NH₂ enthalten

OH kann entweder in 2- oder 4-Position stehen

Minimalstruktur für die Thyroxinwirkung (263)

Weitere Änderung der Hormonstruktur führt zu Substanzen, die sich vom Schilddrüsenhormon auch in ihrer qualitativen Wirkung unterscheiden. Es ist bekannt, daß

Die *Lungenfunktion* ist ebenfalls geschädigt. BANSI gibt eine Verminderung der alveolaren Kohlensäurespannung bei niedrigem Kohlensäuregehalt der Atemmischluft (25—3% normal 34%) an. Das Arterienblut des Patienten von SCHEINBERG war untersättigt (70—97% Mittelwerte 86%). BANSI (1) fand eine arterielle Sättigung von 89—93%.

Die *Nierenfunktion* ist wie die Jodclearance zeigt (S. 182) herabgesetzt. Neurologisch sind die Reflexe verzögert, die Zuckungsgeschwindigkeit des Achillessehnenreflexes um 77% herabgesetzt.

Für die *Pathogenese* der einzelnen Erscheinungen des Krankheitsbildes ist die Frage wichtig, ob die Transportfunktion von Kreislauf und Blut für die Versorgung des peripheren Gewebes an Sauerstoff und Substrat (insbesondere Glucose) sowie der Abtransport von Kohlensäure und Stickstoffschlacken ausreicht. Wenn die Sauerstoffversorgung nicht genügt, d. h. eine chronische Hypoxie vorliegt, kann die Verlangsamung des Stoffwechsels und der niedrige Sauerstoffverbrauch eine Folge des Sauerstoffmangels sein. Diese Frage ist besonders für die Verhältnisse im Gehirn von Bedeutung, da in der letzten Zeit Zweifel darüber aufgetreten sind, ob der Stoffwechsel des Hirns der Kontrolle des Schilddrüsenhormones unterworfen ist (26?). Wenn dies nicht der Fall sein sollte, dann wäre die cerebrale Symptomatik des Myxödems auf den Sauerstoffmangel zurückzuführen. Die Frage ist bisher nicht beantwortet worden.

Die Versorgung der Peripherie mit Glucose geht aus dem Verhalten des Blutzuckers hervor. Der Blutzuckerspiegel liegt an der unteren Grenze der Norm. CRAWFORD (299) fand bei fünf Patientinnen mit Myxodem nach intravenöser Gabe von 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht eine Verlangsamung der Glucoseverwertung. SCHEINBERG (298) eine Verminderung des cerebralen Glucoseverbrauches. Die arteriellene Glucosekonzentration (normal 99 mg%) ist beim Myxodem (113 mg%) nicht signifikant erhöht.

Die *Stickstoffzufuhr* ist im Rahmen der kleineren Calorienzufuhr erniedrigt. Daher wird auch weniger Stickstoff ausgeschieden. Die Stickstoffbilanz kann bei einer Zufuhr von 45 g Eiweiß ausgeglichen werden. Es ist nicht bekannt, ob der Stickstoffumsatz als Ausdruck des dynamischen Gleichgewichtes der körpereigenen Eiweiß- und Stickstoffzufuhr im Myxodem erniedrigt ist.

Die Gesamtproteinkonzentration des Serums liegt im Durchschnitt etwas höher als beim Normalen. LICHTWITZ (300) hat einen Fall beschrieben, bei dem er einen

„umglobuläres
Serum“
extracelluläre

Flüssigkeit ist im Gegensatz zu renalen oder cardialen Ödemen erweislich. BOOTHBY (302) berechnet einen Eiweißgehalt von 2 g%. Die stationäre Serumamino-säurenkonzentration nach Thyreoidektomie ist normal. Über die Konzentration bei fortgeschrittenem Myxodem weiß man nichts. Unmittelbar nach Injektionen von Schilddrüsenhormon findet man einen Anstieg des Nichterweißstickstoffes im Serum (303) und bei Hyperthyreoidismus eine erhöhte Aminosäureausscheidung im Urin (S. 198). Die Größe der Aminosäureausscheidung im Myxodemurin ist nicht bekannt. Auch die Konzentration der freien Aminosäuren sowie den Eiweißgehalt im intracellulären Raum kennt man nicht.

auseinandergesetzt. Es ist verständlich, daß ein Einfluß von pathologischen Hormonkonzentrationen (Über oder Unterproduktion) auf diesen für die cellulare Energieproduktion fundamentalen Prozess zu einer Vielfalt von sekundären Erscheinungen führen kann. Es ist ein Unterschied, ob die Störung der energieliefernden Prozesse einen Organismus im Wachstum oder in der Reife trifft. Beim Kinde entwickeln sich Kretinismus oder hypertyreotischer Schlankewuchs, beim Erwachsenen Myxödem oder Morbus Basedow. Wachstum und Differenzierung sind außerordentlich komplexe Vorgänge. Offensichtlich muß eine Zahl von Faktoren wie Hormone, Vitamine sowie Aminosäuren und andere Baustoffe in optimalen Konzentrationen beisammen sein, damit normales Wachstum und normale Differenzierung zustande kommen. Man kann daher das Schilddrüsenhormon nicht als Differenzierungshormon per se bezeichnen. Die Störungen der Wachstumsvorgänge sind ohne weitere Annahme verständlich, wenn man bedenkt, daß das Hormon die energieliefernden Vorgänge, die das Wachstum erst ermöglichen, reguliert.

Pathologie und Klinik der Schilddrüsenerkrankheiten

Diagnostische Methoden

Die Diagnose der Störungen der Schilddrüsenfunktion stützt sich auf die Größe des Jodumsatzes im Organismus sowie auf die klinisch-biochemisch faßbaren Wirkungen des Schilddrüsenhormons. Der Jodumsatz kann routinemäßig durch chemische wie physikalische Methoden untersucht werden. Von besonderer Bedeutung für die Klinik ist die chemische Bestimmung organisch gebundenen Plasmajods sowie des Gesamtjods im Gewebe. 1925 haben VEIL und STURM (272) die Blutjodbestimmung in die Klinik eingeführt. Heute erfolgt die quantitative Bestimmung des Jods auf Grund seiner katalytischen Eigenschaften bei Redoxreaktionen. Zweckmäßig ist die von SANDELL und KOLTHOFF (273) zuerst beschriebene und von CHANEY (274) für die Jodbestimmung in physiologischen Medien ausgearbeitete Methode, bei der Spuren von Jodionen die Reduktion der gelben Cer^{IV} (Ce⁺⁺⁺⁺) Ionen zu den farblosen Cer^{III} (Ce⁺⁺⁺) Ionen durch arsenige Säure katalysieren. Die Methode ist ausreichend empfindlich, um das Plasmajod quantitativ zu bestimmen (siehe (275)). Bei normalem Jodstoffwechsel findet man 6–8 γ% eiweißgebundenes Jod im Serum und etwa 1 γ% anorganisches Jod (Jodid). Etwa 14 γ Jodid werden täglich im Urin ausgeschieden (RIGGS (256)).

Die physikalische Methode der Messung des Jodumsatzes bedient sich des ¹³¹I. Dieses Jodisotop zerfällt mit einer Halbwertszeit von 80 Tagen unter Aussendung von γ-Quanten und β-Teilchen. In sechs Stunden sind 214% des Isotops zerfallen. Das Isotop wird peroral oder parenteral appliziert. Die Verteilung wird entweder direkt über der Schilddrüse oder in Blut bzw. Urinproben durch Messung der Strahlung des Isotops im Geiger-Müller-Zählrohr verfolgt (1).

nicht überschreiten. (Die Gefahr der Strahlung liegt nicht nur in ihrer cancerogenen Wirkung, sondern auch in einer Permeabilitätsveränderung der Schilddrüsenzellen.

reichen Phosphatverbindungen miteinander im Gleichgewicht stehen, darf man daraus schließen, daß der hypothyreote Kaninchenorganismus trotz erniedrigten Grundumsatzes mehr energiereiches Phosphat bildet als der normale

Klinik der Hypothyreosen

Das klinische Bild des Hypothyreoidismus, des Myxödems des Erwachsenen kommt vornehmlich beim weiblichen Geschlecht vor. Das Krankheitsbild ist im allgemeinen seltener als das der Schilddrüsenüberfunktion. MEANS (312) fand in den Jahren 1925—35 in Boston 59 Fälle von Myxodem und gibt für einen Zeitraum von sechs Jahren ein Verhältnis von Myxodem zu Basedow wie 1 : 8 an. Für europäische Verhältnisse dürften etwa dieselben Zahlen gelten.

Das Krankheitsbild entwickelt sich langsam und uncharakteristisch. Die Patienten kommen wegen Schlaf- oder Verdauungsstörungen, Veränderungen der Haut (Haar ausfall, Nagelveränderungen) und der Stimme, schließlich wegen allgemeiner Müdigkeit und Muskelerheumatismus zum Arzt. Menstruationsstörungen und allgemeine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit und der Vitalität werden ebenfalls angegeben. Vielfach haben die Patienten selbst nicht mehr genügend Antrieb, um einen Arzt aufzusuchen und werden von ihrer Umgebung eingewiesen, nicht selten zuerst in eine psychiatrische Klinik.

Myxodempatienten sind träge, abgestumpfte, schläfrige, einsilbige und gleichgültige Persönlichkeiten, wenn sie auch hin und wieder Zeichen ihrer Intelligenz von sich geben und auch im Gefühlsleben normal reagieren können. Die meisten sind sorglos ganz im Gegensatz zu den Basedowkranken, vorzeitig gealtert bzw. senil oder auch infantil. Manchmal sieht man Erregungszustände. Die Potenz ist herabgesetzt, das Klimakterium früh eingetreten, die Menstruation unregelmäßig oder auch ausgefallen. BUNGER (313) und BANSI (1) weisen auf die Paralleleität mit der arteriosklerotischen Alterskrankheit hin. Das Minenspiel und die Körperbewegungen sind im allgemeinen träge, die Zunge ist dick und schwer und lost sich nur langsam beim Sprechen. Die Stimme ist rau, was besonders bei Frauen auffällt, das Gesicht gedunsen, der Körper wirkt adipos. Die Hautveränderungen sind vor allem im Gesicht und an den distalen Teilen der Extremitäten zu finden. Die Haut ist kalt und trocken, spröde, schuppig und blaß (zunächst anämisch blaß, später gelblich, schließlich cyanotisch). Sie ist weich und teigig, nach Druck bleiben keine Dellen zurück. Die Anhangsgebilde sind trophisch verändert. Die Nägel werden rissig und stumpf, die Haare starr, borstig und trocken. Die Schweißsecretion sistiert, auch nach Gabe von Pilocarpin.

Die Schilddrüse ist bei spontan entstandenem, sporadischem Myxodem tastbar. In Jodmangelgebieten findet man gelegentlich einen Kropf. Bei chronisch entzündeter Schilddrüse tastet man eine diffuse Vergrößerung. Das Herz ist frühzeitig dilatiert. Früher oder später im Verlauf der Erkrankung tritt ein Pericarderguß auf. Der Blutdruck ist eher niedrig, der Puls in der Ruhe langsam. Im EKG findet sich eine charakteristische Niederspannung, eine flache T und P Welle. Die Durchblutung der Peripherie ist herabgesetzt, das Herz arbeitet gegen einen hohen peripheren Widerstand mit kleinem Minutenvolumen.

Das Blutbild
oder normoc
bilirubinämie
spiegel ist normal

schwindigkeit und maximale Größe ein Maß für die Jodaktivität der Drüse sind. Die maximale Aufnahme von Jodid durch die Schilddrüse kann auch durch Bestimmung der Ausscheidung von Radiojodid im Urin nach Gabe einer Tracer-Dosis als Differenz zwischen der applizierten Menge und der im Urin gefundenen Menge bestimmt werden (1). Beide Bestimmungen zeigen die Aktivität der Drüse in der sog. Jodidphase an (Hörst (259)), d. h. in dem Intervall, in dem das ^{131}J -Jodid teils von der Schilddrüse aufgenommen und teils von der Niere ausgeschieden wird. Hörst stellt der Jodidphase die Thyroxinphase (\approx Hormonphase) gegenüber, die der Secretion radioaktiven organischen Jods in die Blutbahn entspricht (Abb. 47). Bei der Beurteilung der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß es sich um Verteilungsbestimmungen handelt und das Verhalten der Schilddrüse nur dann richtig erkannt werden kann, wenn auch die übrigen Verteilungsfaktoren einkalkuliert werden: Nierenfunktion (Jodidclearance), Konzentration der Plasmaeweißkörper (Nephrose) und Größe des extracellulären Raums (Ödem).

Die *Strukturanalyse* dient zur Lokalisation hyper- und hypoaktiver Bezirke innerhalb der Gesamtschilddrüse (259). Durch Verwendung besonders abgeschirmter langrohriger Zählkammern kann die Radioaktivität kleiner Bezirke über dem ganzen Schilddrüsenbereich nach Applikation einer Tracer-Dosis bestimmt werden. Tastet man mit der Kammer Hals und Nackenregion ab, indem man jeweils die Radioaktivität über einer kleinen Hautregion mißt und auf eine Skizze des Halses einträgt, so kann man ein Bild der radioaktiven Drüse (Abb. 48 und 49) erhalten.



Abb. 48 Isoimpulskarte einer maßig vergrößerten Struma diffusa (W. Hörst und F. Kuhlencordt (259))

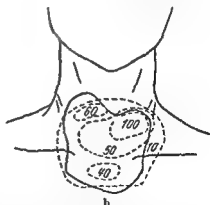
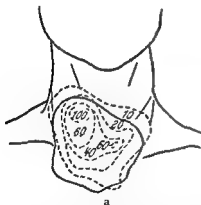


Abb. 49 Isoimpulskarten bei erheblich vergrößerter toxischer Struma nodosa

Die durch Palpation und Röntgenuntersuchung ermittelte anatomische Kontur ist durch eine kraftige Linie gekennzeichnet (W. Hörst und F. Kuhlencordt (259)).

a) Isoimpulskarte vor der ersten ^{131}J Therapie. Besonders starke Anreicherung des ^{131}J im linken oberen Pol der Schilddrüse.

b) Isoimpulskarte vor der zweiten ^{131}J Therapie. Jetzt findet sich die stärkste Anreicherung des ^{131}J im rechten oberen Pol.

vor Das Myxodem muß vom renalen und cardialen Ödem, auch vom Hungerödem (Eiweißmangel, Vitaminmangel) unterschieden werden Der Pericarderguß in späteren Stadien ist dem uramischen ähnlich Frühsymptome wie Obstipation, Leistungsherabsetzung und nervöse Störungen sind schwer einzuordnen und gewöhnlich erst im Verlauf zu klären Das Gesamtbild und der Verlauf bringen jedoch immer eine Klärung der Diagnose

Der Beweis der Krankheit kann häufig, wenn diagnostische Methoden nicht durchführbar sind, erst durch die erfolgreiche Therapie erbracht werden Ist das Krankheitsbild die Folge mangelnder Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormon, dann verschwindet es nach Zufuhr von genügenden Mengen von Schilddrüsenhormon Der normale Zustand muß durch kontinuierliche Substitution mit dem Hormon aufrechterhalten werden

Der gesamte Organismus enthält nach älteren Angaben von THOMPSON und Mitarbeitern (314) (1935) 10—14 mg Thyroxin Nach neueren Untersuchungen und Berechnungen von RIGGS (256) werden etwa 50 γ organisch gebundenes Jod pro Liter Zellflüssigkeit beim Erwachsenen angegeben Das entspricht bei einem 70 kg schweren Erwachsenen etwa 2,5 mg organisch gebundenem Jod (bzw 3,8 mg Thyroxin oder 4,3 mg Trijodthyronin) (Der Unterschied zwischen den Daten von THOMPSON und RIGGS besteht darin, daß bei letzteren Berechnungen das organisch gebundene Jod der Schilddrüse nicht mit einberechnet ist) Der gesunde Organismus benötigt, entsprechend der normalen Schilddrüsensekretionsrate etwa 110 γ Schilddrüsenhormon (berechnet als Thyroxin) am Tage Die Behandlung des kompletten Myxodems muß daher den fehlenden Hormonbestand (ca 2,5 mg organisch gebundenes Jod) ersetzen und dann auf die Dauer das Hormon substituieren Der Hormonbedarf junger Menschen ist etwas größer als der alter Personen

Der Myxodempatient ist außerordentlich hormonempfindlich Er verwertet das zugeführte Hormon schnell und optimal Wesentlich ist die Applikationsart Bei hochgradigem Myxodem geht nach oraler Applikation infolge Resorptionsstörungen viel Hormonjod verloren Bei intravenöser Applikation besteht zwar die Wahrscheinlichkeit, daß das Hormon schnell durch den Organismus verteilt wird jedoch ist die Gefahr der Zerstörung des Hormons vor allem durch die Leber groß (GROSS und LEBLOND (315)), da bei intravenöser Zufuhr gewöhnlich unphysiologisch hohe Serumkonzentrationen erzeugt werden Es ist daher zweckmäßig, das Hormon zunächst intramuskular zu applizieren oder unter Einberechnung der Verluste im Darm entsprechend hoher per os zu dosieren

Beide Formen des Hormons das Thyroxin und das Trijodthyronin, sind qualitativ gleichwertig Nach den vorliegenden Erfahrungen ist Trijodthyronin quantitativ überlegen Beide Präparate, Thyroxin als L Thyroxin Natrium, können peroral verabfolgt werden Trijodthyronin scheint besser resorbierbar zu sein GROSS PITRIVERS und TROTTER (258) benötigen bei ihren drei Patienten zur Erreichung eines euthyreoten Zustandes insgesamt nicht mehr als 5 mg Trijodthyronin Der Grundumsatz wurde dabei von —40% auf normale Werte gesteigert und anschließend durch tägliche Substitution mit 80 γ Trijodthyronin normal gehalten Die hier angewendete Menge von 5 mg entspricht gut der nach RIGGS berechneten Gesamtmenge von 4,3 mg Trijodthyronin Prinzipiell kann man in der gleichen Größenordnung mit Thyroxin dosieren Diese Menge steht im Gegensatz zu früheren Angaben Die Differenz dürfte im wesentlichen auf die Applikationsart und die Zerstörung des Hormons in der Leber zurückzuführen sein

Wachstums- oder Erwachsenenalters in Form des *juvenile Myxödems* bzw. *klassischen Myxödems* der Erwachsenen

Der *endemische Kretinismus* entsteht bei Jodmangel in Gegenden in denen der *endemische Kropf* (Jodmangelkropf) zu Hause ist. Er beruht auf der mangelnden foetalen Entwicklung der Schilddrüse bei jodarmer Ernährung der Mutter. Der Endzustand hängt von dem Grad des Jodmangels ab. Gewöhnlich entwickelt sich aus dem anfangs noch ausreichenden foetalen Schilddrüsengewebe durch Ausschüttung von thyreotropem Hormon ein Kropf, der im Laufe der weiteren Entwicklung bei steigendem peripherem Hormonbedarf infolge langdauernder übermäßiger Anregung durch thyreotropes Hormon wie auch jede Basedowschilddrüse durch Erschöpfung atrophieren kann.

Von diesem Bilde ist der *sporadische Kretinismus mit oder ohne Kropf* zu unterscheiden. Gewöhnlich sieht man diese Form des Kretinismus ohne Kropf. Die Schilddrüse ist aus unbekannten Gründen atrophisch oder fehlt vollkommen, möglicherweise auf Grund entwicklungsmechanischer Gründe (mangelnde Schilddrüsencarcinome McGirr und Hutcheon (286)). Demgegenüber steht der *sporadische Kretinismus mit Kropf*, der auf einer intrathyreoidalen Störung der Hormonsynthese beruht. Die mangelnde Hormonsekretion lost eine Ausschüttung von thyreotropem Hormon aus. Die Schilddrüse wird kropfig vergrößert, hyperaktiv, nimmt im Radiojodtest vermehrt ^{131}J auf, scheidet jedoch kein Hormonjod oder nur unfertige Produkte aus. STANBURY und HEDGE (246) beobachteten zum Beispiel, daß die Schilddrüse dieser Patienten zwar Jod akkumulieren, jedoch nicht oxydieren kann, das akkumulierte Jod kann durch Thiocyanat wieder verdrängt werden. Möglicherweise ist das Fehlen der oxydierenden Fermente die Ursache der Störung. Andere Autoren beobachteten Störungen der Kondensierungsreaktion. Offenbar ist nicht immer der gleiche Schritt in der Hormonsynthese gestört (Hutcheon und McGirr (287), HURALE (288)). Da diese Form des Kretinismus gewöhnlich familiär beobachtet wird, nehmen HUTCHEON und MCGIRR (287) einen genetischen Block (inborn error) in der Hormonsynthese als Ursache der Störung an.

Die *hypophysäre Schilddrüsenunterfunktion* wird im Rahmen der Simmondschen (Sheehanschen) Krankheit beschrieben. Durch Ausfall der Hypophyse kommt es zu Mangel an thyreotropem Hormon und Störung des Gleichgewichtes zwischen Hypophyse und Schilddrüse (1).

ASTWOOD und seine Mitarbeiter (289) haben aus verschiedenen Brassicaarten eine kropferzeugende Substanz, das 1,5-Vinyl-2-thiooxazolidon isoliert und damit auf den Einfluß von Nahrungsmitteln auf die Schilddrüsenfunktion aufmerksam gemacht. Der Brassicastoff hemmt die Hormonsynthese auf dem gleichen Wege wie die therapeutisch verwendeten Thyreostatika (S. 170 und 200). Die Wirkung durfte sich jedoch nur bei einseitiger Kohlkost (z. B. in Gefangenenernägern) bemerkbar machen. Schließlich entwickelt sich eine Hypothyreose infolge therapeutischer oder accidenteller Zufuhr von kropferzeugenden Substanzen wie Paraaminosalicylsäure (289), Thiocyanat (290), Sulfonamiden (291) und Thiouracil (292), 2-Mercaptoimidazol (293) und Resorcinol (294, 295).

Entzündliche Veränderungen (Thyreoiditis) gewöhnlich durch kryptogene Noxen, führen zur Schilddrüsenatrophie. Die häufigsten Ursachen der Hypothyreosen sind die Behandlung von Schilddrüsenerkrankheiten mit Röntgenstrahlen oder Radiojod und die operative Entfernung der Schilddrüse. Bei Teilresektionen kommen noch

Knochenkerne (an den Handwurzeln) das Längenwachstum der Knochen, der Zahndurchbruch und die Schließung der Fugen sind verzögert. Der Harnansatz, die Entwicklung der Geschlechtsorgane, der Sinnesorgane (besonders das Innenohr) sind verzögert oder bleiben aus. Die Nagelfalzkapillaren bleiben in der Entwicklung stehen (316). Die geistige Entwicklung der Säuglinge bleibt zurück. Die Vitalität ist herabgesetzt. Auffallend ist die Hypotonie der Muskulatur, die eine schlechte Körperhaltung bedingt. Im übrigen findet man die gleichen Symptome wie bei Erwachsenen. Die Einlagerung von Wasser, die Veränderung der Haut und der Anhangsgebilde, die krachende Stimme und die Obstipation sind mehr oder weniger ausgeprägt.

Der Grundsatz von Säuglingen und Kleinkindern ist nur schwer zu messen. Die Cholesterinwerte im Serum sind erhöht (bis auf 300–800 mg% Gesamtcholesterin). Das anorganische Phosphat im Serum ist bis auf 1–2 mg% erniedrigt. Das beim Kinde physiologische Kreatinurie fehlt. Im ELG finden sich die typischen Myxödemveränderungen. Der Radiojodtest zusammen mit dem thyreotropen Hormon, der die Frühdiagnose sehr erleichtert hat (Honst (209)), zeigt hypothyreotische Jodausscheidung und Retention.

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung bedingt das weitere Schicksal der Kinder. An der rechtzeitigen Behandlung ist alles gelegen. Die Entwicklungsstörungen des Nervensystems sind auch durch hohe Hormongaben oft nicht mehr auszugleichen, also irreversibel. Die Behandlung der Schilddrüsenunterfunktion im Wachstumsalter wird nach den gleichen Prinzipien wie im Erwachsenenalter durchgeführt. Die Erhaltungsdosis liegt im Kindesalter etwas höher. Entscheidend für die Dosierung ist das normale Wachstum, die Zahn- und Knochenbildung und schließlich die Entwicklung der Sexualorgane und der geistigen Funktionen. Nach Beginn der Dosierung kommt es gewöhnlich durch Wasserausscheidung zunächst zu einer Gewichtsabnahme, dann zu normaler Gewichtszunahme, wenn sich das Hormongleichgewicht im Organismus eingestellt hat.

Pathologie der Hyperthyreosen

Unter der Bezeichnung Hyperthyreose faßt man die Zustände zusammen, die durch Überproduktion und Sekretion von Schilddrüsenhormon hervorgerufen werden. Klinisch unterscheidet man entsprechend ihrer Schwere verschiedene Formen, wobei manche Autoren den schweren Thyreotoxikosen und dem Basedowcoma (thyroid storm) die leichten Hyperthyreosen gegenüberstellen. Von anderen wird die Bezeichnung Basedowsche Krankheit für die schweren Fälle reserviert. Eine solche Trennung ist klinisch nicht begründet. Der Ausdruck Hyperthyreose ist in allen Fällen vorzuziehen.

Die Überproduktion von Schilddrüsenhormon kann pathologisch anatomisch auf dem Boden einer diffusen parenchymatösen Hyperplasie der Drüse (Basedowstruma) oder eines toxischen Knotenkropfes zustande kommen. Bei der diffusen Basedowstruma ist die gesamte Schilddrüse an der Überfunktion beteiligt. Die Drüse scheint der übergeordneten Kontrolle ihrer Funktion entzogen zu sein. Der Hormonproduktionsmechanismus (im Rahmen des Jodkreislaufes) ist auf eine höhere pathologische Produktionsstufe eingestellt. Das toxische Adenom produziert und sekretiert nach Art des Inselzellenadenoms als überaktiver Bezirk innerhalb des gesunden Schilddrüsenorgans unkontrollierte Mengen an Schilddrüsenhormon. Hier scheint es sich um ein in der Schilddrüse selbst autonom entstandenes pathologisches Gesche-

Das Schilddrüsenhormon reguliert die physiologische Koppelung von Energieproduktion und Verwertung und kontrolliert die Größe des Gesamtumsatzes. Im Falle der Dysfunktion der Schilddrüse kommt es zu einem Mißverhältnis zwischen diesen Größen in der Zelle. Bei der Unterfunktion ist der Gesamtumsatz herabgesetzt. Die gleichen cellularen Funktionen benötigen weniger Sauerstoff als unter normalen Bedingungen. Offenbar ist ein Überschuß an verwertbarer Energie vorhanden. So braucht der Myxödempatient nach Angabe mancher Autoren 10% weniger Sauerstoff zum Gehen als eine normale Person (297). BOOTHBY und SANDIFORD fanden dagegen normalen Sauerstoffverbrauch (Tab. 12).

Beim Myxödem ist der Grundumsatz herabgesetzt. Bei sekundären Hypothyreosen ist der Grundumsatz in gleicher Weise erniedrigt wie bei primärem Myxödem. Bei ganzlichem Ausfall der Hormonproduktion, insbesondere bei angeborenem Fehlen der Schilddrüse (Kretinismus), findet man Werte um -50% , d. h. eine Verringerung des Ruhsauerstoffverbrauches auf die Hälfte. Die Höhe des Grundumsatzes ist jedoch nicht allein von der Produktion des Schilddrüsenhormons abhängig. Unter verschiedenen Bedingungen, bei denen sich kein Hinweis auf eine Beteiligung der Schilddrüse findet, wie im Hunger bei Morbus Addison oder bei Depressionen, findet man Grundumsatzerniedrigungen bis zu -37% . Nur im Rahmen des klinischen Bildes (Charakteristika des Jodkreislaufes, Funktion der Organe, Leistung des Gesamtorganismus, morphologische Veränderungen, Verhalten der Person) kann die Grundumsatzerniedrigung diagnostisch verwertet werden.

Proportional dem Gesamtsauerstoffverbrauch sind Substratverbrauch, Wärmeproduktion, Wasserabgabe, Kohlendioxyd- und Stickstoffausscheidung herabgesetzt. Der erniedrigte Substratverbrauch geht aus dem niedrigen Calorienbedarf des Patienten hervor. Im Rahmen der Wärmeregulation wird die verminderte Wärmebildung durch eine Herabsetzung der Hautdurchblutung, d. h. eine Verbesserung der Isolierung weitgehend ausgeglichen. Die meisten Myxödempatienten sind sehr kalte empfindlich; abends findet man rectale Temperaturen bis unter 36° .

Der Herzmuskel verbraucht isoliert und *in situ* weniger Sauerstoff und Oxydationssubstrat. Er ist jedoch nicht insuffizient. Cardiale Insuffizienzen sind klinisch selten und treten erst im finalen Stadium auf. Bradycardie mit kleinem Schlagvolumen, kleiner Druckleistung und niedrigem Minutenvolumen charakterisieren seine Leistungen. SCHEIBERG und seine Mitarbeiter (298) fanden bei sieben Myxödempatienten mit der Fickschen Methode bei einer Erniedrigung des Gesamtsauerstoffverbrauches um 37% im Mittel ein Absinken des Herzminutenvolumens um 47% (normal 45.1 min und m^2 Körperoberfläche; Myxödem 1.89 l/min und m^2 Körperoberfläche). Die Pulsfrequenz der untersuchten Fälle lag zwischen 48 und 79 Schlägen/min, der mittlere arterielle Blutdruck zwischen 70 und 114 mm Hg.

Der periphere Kreislauf weist eine Erhöhung des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes und eine niedrige Durchflußgeschwindigkeit auf. SCHEIBERG und seine Mitarbeiter (298) fanden bei ihren Patienten einen Anstieg des cerebralen Gefäßwiderstandes von normal 131 auf 25 mm Hg pro cm^3 Blut pro 100 g Hirn und min. Sie beobachteten außerdem eine Abnahme der cerebralen Durchblutung von normal 10 ± 2.1 cm^3 pro 100 g Hirn und min auf 40 ± 3.7 in guter Korrelation zur Abnahme des Grundumsatzes. Eine Stromungsverlangsamung in der Haut wurde von verschiedenen Autoren beobachtet (1).

Im *Radiojodtest* findet man eine vermehrte Konzentrierung von anorganischem Radiojodid sowie eine erhöhte Secretionsrate. Von verschiedenen Autoren wird eine 24 Stunden Aufnahme von über 45—90% einer Testdosis Radiojodid angegeben (normal 10—45%) (HORST (259)). Die Größe der Secretionsrate ist aus dem Prozentsatz und dem Zeitpunkt des Auftretens der gegebenen Testdosis als Thyroxin im Serum zu erkennen. HORST (259) hat diese sog. Thyroxinphase (= Hormonphase) besonders zur Diagnostik herangezogen. Auf den Abbildungen 46 und 47 und in Tabelle 48 sind die Verhältnisse im Vergleich zu Myxodem und euthyreoidem Zustand dargestellt.

Proportional zur erhöhten Secretion steigt die Konzentration des *Serumhormones* an. VEIL und STUMM (272) haben schon 1927 über die Erhöhung des Jodspiegels im Blute bei Thyreotoxikosen berichtet. Mit den heute üblichen Methoden zur Be-

periphere Gewebe baut das Hormonjod beschleunigt in anorganisches Jod (Jodid) ab. Das Jodid wird teilweise von der Schilddrüse wieder aufgenommen, teilweise durch die Niere ausgeschieden oder durch die Lunge ausgeatmet. Die Nierenjodidclearance ist normal, die Ausscheidung von anorganischem Jod (Jodid) vergrößert. Man findet entsprechend dem Grad der Krankheit eine tägliche Ausscheidung bis zu 770 γ Jod. Der Patient der Abbildung 50 schied 199 γ Jod/Tag aus. Durch diese erhöhte Ausscheidung wird die Jodbilanz leicht negativ, wenn auch im Rahmen der gesteigerten Nahrungszufuhr vermehrt Jod aufgenommen wird. Es kann daher im Verlaufe der Krankheit absoluter Jodmangel auftreten. Untersucht man im Gegensatz zur bilanzmäßig erfaßten Gesamtausscheidung den Ablauf der Ausscheidung nach Gaben von Radiojodid, so findet man im Vergleich zum Normalen zunächst eine Retention von Radiojodid, weil die Schilddrüse die Testdosis aufgreift und weniger davon ausgeschieden wird. Die Ausscheidungscharakteristik spiegelt daher in signifikanter Weise die Schilddrüsenaktivität wider und wird zur Joddiagnostik herangezogen.

Der Jodidraum des Organismus (der dem extracellulären Raum entspricht) ist wenig vergrößert, der Hormonjodraum (der daneben den intracellulären Raum umfaßt) ist normal. Der hohe Jodumsatz der Schilddrüse führt zu einer starken Abnahme ihrer Hormonstapelung und Hormonkonzentration. Die Verteilung des Hormonjodes zwischen Schilddrüse und peripherem Gewebe ist dementsprechend zugunsten der Peripherie stark verschoben. Während normalerweise nur 15% des Gesamthormonjods in der Peripherie verteilt sind, findet man bei der Thyreotoxikose bis zu 61% in der Peripherie, den Rest in der Drüse. ROGGS (259) gibt für normale Verhältnisse 400 mg organisches Jod pro kg Schilddrüse an, bei Hyperthyreose 91,7 mg. GUTMAN und seine Mitarbeiter (322) errechneten ähnliche Verhältnisse. Die Tatsache, daß die normale Schilddrüse außerordentlich jodgerig ist und 80% des Gesamthormonjods des Organismus in sich stapelt, stellt eine Sicherung des Organismus gegen Hormonmangel, bzw. exogenen Jodmangel dar, die eine kontinuierliche, stabile Hormonsecretion garantiert. Diese Sicherung geht bei der Thyreotoxikose fast vollkommen verloren, ein Hormonvorrat ist kaum mehr vorhanden. Die Klinik kennt den Umschlag der Thyreotoxikose in das Myxodem. Vielleicht hängt dieser Umschlag mit den mangelnden Jodreserven der Drüse zusammen.

Seitdem von MÜLLER (323) aus Bilanzrechnungen über das Verhältnis von Calorienzufuhr und Körpergewicht die *Stoffwechselsteigerung* von Basedowkranken gefunden

Das Myxodemeiweiß des Gewebes zieht große Mengen an Lösungs- und Hydrationswasser mit sich. Auf diese Weise kommt es zur Ausbildung des Myxödems. Das Ödem lagert sich im Unterhautfettgewebe, den Gewebsspalten der Skelettmuskulatur und des Herzens sowie im Bindegewebe ab. Aus Ausscheidungsversuchen hat BYRNE (304) geschlossen, daß das Myxodem wie alle extracelluläre Flüssigkeit das Natriumion als Kation enthält. Die Folgen dieser Wasserbindung sind Störungen der Wasserbilanz und Wasserverteilung. Durch die Ablagerung des Myxodemeiweißes im extracellulären Raum wird Plasmawasser nachgezogen, das Plasmavolumen nimmt ab. THOMPSON (305) fand bei neun Myxodempatienten einen Durchschnitt von 35,4 cm³ Plasmavolumen pro kg Körpergewicht (normal 43 cm³). Außerdem stellt sich durch die eiweißreiche extracelluläre Flüssigkeit ein neues Donnan-Gleichgewicht ein, durch welches Diffusion, Stoffaustausch, Filtration und Secretion beeinflußt werden. Die Wasserausscheidung ist durch die Wasserbindung stark erniedrigt. ERRIKSEN (306) hat bei schilddrüsenlosen Hunden gefunden, daß von 300 cm³ Wasser in drei Stunden nur 91 cm³ (normal etwa 184 cm³) ausgeschieden werden.

Der Stickstoff des Myxodemeiweißes sowie der extracelluläre Wasserüberschuß werden nach Behandlung mit Schilddrüsenhormon ausgeschieden. Die Ausscheidung ist ein Kriterium des Therapieerfolges (S. 189). Ein Parallelgehen der Ausscheidung von Stickstoff und Wasser besteht jedoch nicht, wie LICHTWITZ (300) schon gefunden hat.

Im Lipidhaushalt findet man ähnlich wie im Eiweißhaushalt eine Tendenz zur Synthese. EPSTEIN und LANGE (307) fanden 1922 beim Myxodem hohe Serumcholesterinwerte. Seitdem ist die Bestimmung des Blutcholesterinspiegels eine wertvolle Hilfe zur Schilddrüsendiagnostik (S. 187). Die Phosphorlipoidkonzentration steigt etwa proportional zur Cholesterinkonzentration an. Neutralfette und Fettsäuren folgen weniger konstant (308).

Im engen Zusammenhang mit der myxodematischen Störung der Zellatmung stehen Verschiebungen des Kreatin-Kreatinin-Haushaltes (S. 115). Beim kindlichen Hypothyreoidismus (Kretinismus bzw. beim jugendlichen Myxodem) sinkt die Kreatinausscheidung von 150–200 mg bis auf 10–40 mg pro Tag. Die stationäre Kreatininausscheidung im Harn steigt dagegen bei Hypothyreoidismus an. Belastet man hypothyreote Patienten peroral mit Kreatin (1 g), so werden 86–90% der Dosis retiniert (normalerweise 70–80%) (309) (siehe auch Tab. 47). Die Kreatininausscheidung ändert sich hierbei nicht wesentlich. WAGO (311) hat gezeigt, daß die Gewebskonzentration an Kreatin und Kreatinphosphat bei hypothyreoten Kaninchen erhöht ist. Etwa 50% des Gewebskreatins liegen als Kreatinphosphat vor. Da die energie-

Tabelle 47. Kreatintoleranz bei hypothyreoten Kindern (310) (Durchschnittswerte)

	Zahl der Fälle	Alter (Jahre)	Tagesausscheidung (mg)	Durchschnittsausscheidung nach Belastung mit 3 g Kreatin (g)	% Kreatinretention
Normal					
Mädchen	18	9,4	185	1,787	43,0
Knaben	13	8,8	142	1,494	54,6
Hypothyreote Kinder	5	10,4	■	1,200	62,2

Im *Radiojodtest* findet man eine vermehrte Konzentrierung von anorganischem Radiojodid sowie eine erhöhte Secretionsrate. Von verschiedenen Autoren wird eine 24 Stunden Aufnahme von über 45–90% einer Testdosis Radiojodid angegeben (normal 10–45%) (HORST (259)). Die Größe der Secretionsrate ist aus dem Prozentsatz und dem Zeitpunkt des Auftretens der gegebenen Testdosis als Thyroxinod im Serum zu erkennen. HORST (259) hat diese sog. Thyroxinphase (= Hormonphase) besonders zur Diagnostik herangezogen. Auf den Abbildungen 46 und 47 und in Tabelle 48 sind die Verhältnisse im Vergleich zu Myxodem und euthyreoidem Zustand dargestellt.

Proportional zur erhöhten Secretion steigt die Konzentration des *Serumhormones* an. VEIL und STUMM (272) haben schon 1927 über die Erhöhung des Jodspiegels im Blute bei Thyreotoxikosen berichtet. Mit den heute üblichen Methoden zur Be-

periphere Gewebe baut das Hormonjod beschleunigt in anorganisches Jod (Jodid) ab. Das Jodid wird teilweise von der Schilddrüse wieder aufgenommen, teilweise durch die Niere ausgeschieden oder durch die Lunge ausgeatmet. Die Nierenjodidclearance ist normal, die Ausscheidung von anorganischem Jod (Jodid) vergrößert. Man findet entsprechend dem Grad der Krankheit eine tägliche Ausscheidung bis zu 770 γ Jod. Der Patient der Abbildung 50 schied 199 γ Jod/Tag aus. Durch diese erhöhte Ausscheidung wird die Jodbilanz leicht negativ, wenn auch im Rahmen der gesteigerten Nahrungszufuhr vermehrt Jod aufgenommen wird. Es kann daher im Verlaufe der Krankheit absoluter Jodmangel auftreten. Untersucht man im Gegensatz zur Bilanz mäßig erfaßten Gesamtausscheidung den Ablauf der Ausscheidung nach Gaben von Radiojodid, so findet man im Vergleich zum Normalen zunächst eine Retention von Radiojodid, weil die Schilddrüse die Testdosis aufgreift und weniger davon ausgeschieden wird. Die Ausscheidungscharakteristik spiegelt daher in signifikanter Weise die Schilddrüsenaktivität wider und wird zur Joddiagnostik herangezogen.

Der Jodidraum des Organismus (der dem extracellulären Raum entspricht) ist wenig vergrößert, der Hormonjodraum (der daneben den intracellulären Raum umfaßt) ist normal. Der hohe Jodumsatz der Schilddrüse führt zu einer starken Abnahme ihrer Hormonstapelung und Hormonkonzentration. Die Verteilung des *Hormonjodes* zwischen Schilddrüse und peripherem Gewebe ist dementsprechend zugunsten der Peripherie stark verschoben. Während normalerweise nur 15% des Gesamthormonjods in der Peripherie verteilt sind, findet man bei der Thyreotoxikose bis zu 61% in der Peripherie, den Rest in der Drüse. RIGGS (259) gibt für normale Verhältnisse 400 mg organisches Jod pro kg Schilddrüse an, bei Hyperthyreose 91,7 mg. GUTMAN und seine Mitarbeiter (322) errechneten ähnliche Verhältnisse. Die Tatsache, daß die normale Schilddrüse außerordentlich jodgierig ist und 80% des Gesamthormonjods des Organismus in sich stapelt, stellt eine Sicherung des Organismus gegen Hormonmangel, bzw. exogenen Jodmangel dar, die eine kontinuierliche, stabile Hormonsecretion garantiert. Diese Sicherung geht bei der Thyreotoxikose fast vollkommen verloren, ein Hormonvorrat ist kaum mehr vorhanden. Die Klinik kennt den Umschlag der Thyreotoxikose in das Myxodem. Vielleicht hängt dieser Umschlag mit den mangelnden Jodreserven der Drüse zusammen.

Seitdem VON MÜLLER (323) aus Bilanzrechnungen über das Verhältnis von Kalorienzufuhr und Körpergewicht die *Stoffwechselsteigerung* von Basedowkranken gefunden

Der gesamte Verdauungstrakt zeigt eine stark herabgesetzte Motilität. Gelegentlich kommt es zu Darmatonie. Die Secretion der Verdauungsdrüsen ist eingeschränkt, der Speichel eingedickt und mengenmäßig verringert, der Magensaft sub- oder anacide. Die Leber ist, wenn keine Komplikationen durch frühere Krankheiten oder cardiale Dekompensationen auftreten, nicht vergrößert und zeigt normale Funktionsproben. Die Nierenfunktion, geprüft durch die Harnstoff- oder Jodidclearance, ist herabgesetzt. In der Wasserbilanz spiegelt sich die oben bereits besprochene Wasserverschiebung wider.

Der Verlauf der unbehandelten Krankheit ist langsam progredient. Der Grundumsatz sinkt allmählich bis auf athyreote Werte unter -40% . Das Körpergewicht nimmt zu, die Körpertemperatur fällt ab. In dieser Stoffwechsellage kann der Organismus jahrelang verharren. Schließlich fallen die Patienten in einen vegetativen Zustand ohne jegliche Aktivität. Die Anorexie führt zu allmählichem Abbau körpereigener Bestände. Dann kommt es zur Myxodemkachexie, Cachexia thyreopriva, und meistens infolge einer infektiösen Komplikation zum Coma und zum Exitus.

Verlauf und Symptomatologie hängen vom Zustand des Organismus beim Beginn der Erkrankung ab. Postpubertätsmyxodem und klimakterisches Myxodem unterscheiden sich deutlich, wenn auch die Grundsymptome immer gleich sind. Ausschlaggebend für den Verlauf ist vielleicht die Größe einer extrathyreoidalen Hormonsynthese. Alter und Nebenerkrankungen spielen eine besondere Rolle. Das postoperative Myxodem wird häufig von einer Unterfunktion der Nebenschilddrüsen begleitet. Die Symptomatik beider Mangelzustände überlagert sich. Besonders der Mineralstoffwechsel wird atypisch. Frühzeitig treten tetanische Erscheinungen auf. Das sekundäre Myxodem, ausgelöst durch Zerstörung der Hypophysentätigkeit, unterscheidet sich vom primären Myxodem durch zusätzliche endocrine Symptome anderer Drüsen.

Die Diagnose kann klinisch bei ausgeprägterem Krankheitsbild schon auf Grund der äußeren Erscheinung des Patienten, seiner Reaktionsfähigkeit im Gespräch und bei der Ausführung kleiner Leistungen gestellt werden. Haut und Haare sind charakteristisch verändert. Eine ältere Photographie des Patienten hilft manchmal das krankhafte Äußere des Menschen zu erkennen. Nicht selten deckt die Anamnese eine Ursache auf. Den körperlichen Veränderungen entspricht ein psychisches Bild, das zwar in seiner Tendenz bei allen Kranken ähnlich ist, das individuelle der Personlichkeit aber noch erkennen läßt.

Die Untersuchung der Organe ergibt die typische Bradycardie, die funktionellen Störungen des tragen Magen-Darmtrakts, die Anämie, Grundumsatz, Cholesterin, erweißgebundenes Jod sowie die Radiojodteste bestätigen die Diagnose. Wichtig sind die Gewichtskurve und das Verhalten der Körpertemperatur (die Patienten sind fast immer kalteempfindlich und schlafen nachts bei geschlossenem Fenster).

Differentialdiagnostisch muß das primäre Myxodem vom sekundären Myxodem abgetrennt werden. Das hypophysäre Myxodem ist in den meisten Fällen durch Röntgenaufnahme der Sellagegend und die Prüfung anderer hypophysärer Funktionen (Nebennierenrinde, Pankreas, Keimdrüsen) nachweisbar.

Da die meisten Myxodemsymptome unspezifisch sind, ist ihre Beurteilung erschwert. Der Grundumsatz kann auch bei Morbus Cushing, Acromegalie, Morbus Addison, Nephrose, Unterernährung herabgesetzt sein. Hohe Serumcholesterinwerte kommen bei Diabetes mellitus, Nephrosen und essentieller Hypercholesterinämie

und Brustmark, von Bein und Armnerven, nach Splanchnicotomie, Vagotomie nach Exstirpation des Ganglium stellatum bleiben bei verschiedenen Tieren die erhöhte Bildung von Kohlensäure und der erhöhte Sauerstoffverbrauch bei Hyperthyreose erhalten. Bereits 1897 hat GEORGIEWSKY (331) gezeigt, daß auch am denervierten Herzmuskel die Thyroxintachycardie zu beobachten ist, eine Tachycardie, die dem Sauerstoffverbrauch proportional ist und auch nach Isolierung unverändert anhält. In ähnlichen Versuchsanordnungen wurde später beobachtet, daß die Stoffwechselwirkung des Schilddrüsenhormons am Herzmuskel auch nach Verletzung der Hischen Bündel und des Sinusknotens nachgewiesen werden kann. Auch an hyperthyreotischen Zellen kann der hohe Sauerstoffverbrauch durch Vergiftung des Warburgschen Atmungsfermentes gedrosselt oder vollständig unterbunden werden. Das beweist, daß der vermehrte Sauerstoffverbrauch hyperthyreoter Organismen ein Ausdruck der gesteigerten Eisen Zellatmung ist.

Die Steigerung des oxydativen Umsatzes ist von der Nahrungszufuhr unabhängig. Sie bleibt im Hunger bestehen. Der Körper verbrennt dann vermehrt eigene Substanz. FRIEDRICH VON MÜLLER (323) hat bei Basedowkranken eine negative Stickstoffbilanz beobachtet. Sie ist jedoch nicht obligatorisch, sondern hängt von der Höhe der Nahrungszufuhr sowie von der Größe der Kohlenhydrat- und der Fettdepots ab. LAUTER (332) und KRAUSS (333) konnten nämlich zeigen, daß das Eiweiß nur so weit wie es den gesteigerten energetischen Bedürfnissen entspricht, als Verbrennungssubstrat herangezogen wird. KRAUSS (333) erzielte bei hyperthyreoten Patientinnen durch überreiche calorische Fett- und Kohlenhydratzufuhr das normale Stickstoffminimum und konnte damit beweisen, daß der Stickstoffbedarf bei Basedowkranken nicht erhöht ist, so lange genügend Fett und Kohlenhydrate als Verbrennungssubstrate verfügbar sind.

Unter gesunden Ernährungsbedingungen werden Kohlenhydrate als Glykogen sowie Fette als Verbrennungsreserven gestapelt. Aus der Pathophysiologie des Hungerzustandes weiß man, daß unter Hungerbedingungen der Körper zunächst Kohlenhydrate, dann Fett bzw. mobiles Eiweiß zur Verbrennung heranzieht. Auch bei der hyperthyreotischen Stoffwechsellaage hängt der Anteil der drei Stoffgruppen an der Verbrennung von der Größe der Nahrungszufuhr sowie der Kohlenhydrat- und Fettdepots und gleichzeitig von der Höhe des Grundumsatzes, d. h. der Schwere des Krankheitsbildes, ab.

Der unterschiedliche Anteil der Stoffgruppen an der Verbrennung läßt sich aus dem respiratorischen Quotienten, der Stickstoffbilanz und der Kreatinausscheidung ergeben. Bei Hyperthyreose fand BANSI (1, 334) respiratorische Quotienten im Werte von 0,787—0,706, die für eine Verbrennung von Fett und Eiweiß sprechen. Die Kreatinausscheidung steht in direkter Beziehung zur Größe der Glykogendepots der Muskulatur und Leber. BRENTANO (70) hat die Beziehungen quantitativ im Tierexperiment

calorisch nicht ausreichend ernährt sind. Auch aus anderen Tierexperimenten weiß man, daß die Glykogenbestände bei Hyperthyreose schnell erschöpft werden.

Berechnet man aus dem von BANSI (1, 334) angegebenen respiratorischen Quotienten, daß die Nahrungszufuhr u. 30% jedoch

Die Tagesdosis muß über den Tag verteilt (20—25 γ Trijodthyronin pro Dosis) zugeführt werden. Man beginnt vorsichtig mit 20 γ Hormon pro Tag steigert nach drei bis fünf Tagen und geht entsprechend der klinischen Besserung dann auf die Erhaltungsdosis über. Gnoss und Mitarbeiter gaben in einem Fall neun Tage lang 20 γ , fünf Tage lang 40 γ , dann 80 γ m, nach 22 Tagen war der Grundumsatz normalisiert. Bei Verwendung von Thyroxin (L. Thyroxin Natrium) wird mit 50 γ begonnen, die perorale Erhaltungsdosis beträgt 1 bis 10 mg täglich (378, 379).

Das Kriterium des Behandlungserfolges ist vor allem die Besserung des klinischen Bildes. Haut, Stimme und Sprache, cardiale Symptome sprechen unmittelbar auf die Behandlung an. Halbquantitativ läßt sich der Fortschritt der Behandlung an der Wasserausscheidung (Gewichtsabnahme), der Stickstoffausscheidung, dem Blutcholesterin und dem Grundumsatz verfolgen, jedoch sprechen Cholesterin und Grundumsatz viel langsamer auf die Therapie an als die Wasserausscheidung und die allgemeine klinische Symptomatik (z. B. Stuhlgang). Die besten Zeichen für die Einstellung der Erhaltungsdosis sind das allgemeine Wohlbefinden, die Leistungsabigkeit und das Verhalten des Patienten. Der euthyreote Zustand wird besonders bei älteren Personen häufig erst nach mehrmonatiger Behandlung erreicht. Die Verabfolgung der Erhaltungsdosis muß auf die Dauer streng überwacht werden. Leicht vergessen die Patienten das Hormon einzunehmen und fallen dann schnell in den Zustand myxodematöser Gleichgültigkeit zurück.

Praktisch wichtig ist die Frage der Schilddrüsentrockenpräparate und der künstlich jodierten Eiweißträger (z. B. Jodcasein). Das organisch gebundene Jod dieser Präparate setzt sich aus Hormonjod (Trijodthyronin und Thyroxin) und Nichthormonjod (Monojodtyrosin, Dijodtyrosin u. a.) zusammen. Das Konzentrationsverhältnis beider Gruppen ist bei den einzelnen Präparaten und auch bei den einzelnen Chargen nicht konstant. Da bei vollständigem Myxödem nur das Hormonjod wirksam ist, sind die Präparate in ihrer Wirksamkeit nie gleichmäßig, wenn man den Gesamtjodgehalt zur Grundlage der Dosierung macht. Man muß sich also auf den Hormonjodgehalt beziehen, um exakt behandeln zu können. Der Hormonjodgehalt ist bei den üblichen Handelspräparaten nicht angegeben. Gewöhnlich werden die Präparate auf Grund ihrer Wirksamkeit im biologischen Test, die dem Hormonjodgehalt etwa proportional ist, konstant eingestellt. Als biologisches Bezugssystem werden Stoffwechseleinheiten oder auch Axolotl-Einheiten angegeben. Dabei entspricht 1 StE der Wirkung von 17,5 Axolotl-Einheiten sowie von 5 γ Thyroxin s. c. (1). Prinzipiell haben Trockenpräparate vor den isolierten Hormonen den Vorteil, im Sinne von Depotpräparaten langsamer zu wirken, weil der Organismus das Hormon aus der im Eiweiß gebundenen Form freimachen muß, die Zufuhr ist daher kontinuierlicher und damit physiologischer.

Neben der Hormonsubstitution, genügender Calorienzufuhr und genügender Vitaminversorgung darf die Behandlung von Nebenerkrankungen nicht vergessen werden. Das sekundäre Myxödem wird mit thyreotropem Hormon (im Rahmen einer Hypophysensubstitution) behandelt, jedoch nur dann, wenn die Schilddrüse noch funktionstüchtig ist. Ist das nicht mehr der Fall, dann muß das Schilddrüsenhormon in der gleichen Weise wie beim primären Myxödem substituiert werden.

Die Symptome des Hypothyreoidismus im wachsenden Organismus gleichen im Prinzip den Symptomen im Erwachsenenkörper. Sie haben ihre besondere Prägung

Wie bei der Hypothyreose stellt sich bei der Hyperthyreose die Frage, ob die Transportfunktion des Kreislaufes für den Sauerstoff ausreicht. Die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes ist normal (354). Die Lungenfunktion ist nicht gestört. Das Blut ist nur in späten Stadien der Erkrankung anämisch. Die gemischte arteriovenöse Differenz ist mit 3,8 Vol% als normal anzusehen (354). Die in der Literatur vorliegenden Daten für die Sauerstoffversorgung des Splanchnicus (Leber)gebietes sowie des Hirns zeigen eine ausreichende Versorgung dieser Bereiche an. Hypotische EEG-Veränderungen sind nicht bekannt. Der Herzmuskel scheint auch bei Belastung ausreichend mit Sauerstoff versorgt zu sein. Angina pectoris-Beschwerden sind selten. Die EKG-Veränderungen sind nicht im Sinne einer Hypoxie zu deuten. Bei normalem Sauerstoffgehalt der Atemluft treten also keine Sauerstoffmangelsymptome auf und man muß annehmen, daß die Sauerstoffversorgung bei normalem Barometerdruck ausreicht. Gegenüber äußerem Sauerstoffmangel (Hohenluft, Kohlenmonoxydvergiftung) sind allerdings hyperthyreote Organismen sehr empfindlich.

Die Leistungen der Leber sind bei der Hyperthyreose fast regelmäßig eingeschränkt. Von den verschiedenen Funktionsproben fallen die Hippursäure- und Galactoseprobe positiv aus. Diese Proben sind von besonderem pathogenetischem Interesse, da sie enzymchemisch zu übersehen sind (S. 165). Die gestörte Energieproduktion bei der Hyperthyreose macht sich hier an Einzelreaktionen bemerkbar. Bemerkenswert ist die gestörte Prothrombinsynthese, die als Eiweißsynthese Energien erfordert, die unter den Bedingungen der Entkopplung nicht mehr optimal zur Verfügung gestellt werden. Die Leistungen der Leber werden schließlich durch den Glykogenmangel und den durch die negative Stickstoffbilanz häufig vorhandenen Eiweißmangel zusätzlich beeinträchtigt.

Die Organe und der Kreislauf adaptieren sich an die erhöhte Beanspruchung, aber

geht unter anderem hervor, daß das Neurovegetativum nicht obligatorisch überregt und damit von Einfluß auf das klinische Bild zu sein braucht. In diesem Zusammenhang kann auch die seit langem bekannte Überempfindlichkeit hyperthyreoter Individuen gegenüber Adrenalin (siehe RAAB (355)) gesehen werden. Der Wirkungsmechanismus dieser Sensibilisierung ist nicht bekannt.

Beim Fortschreiten der Erkrankung steigender Grundumsatz und Wärmebildung sowie Substratverbrauch mehr und mehr an Vitaminmangel führt zu Avitaminosen. Sekundäre Komplikationen von Seiten einzelner Organe kommen schließlich hinzu. Der extreme Zustand der hyperthyreotischen Stoffwechsellaage wird klinisch als *thyreotoxische Krise* (*Basedowcoma*) abgegrenzt. Dabei entwickelt sich die Grundumsatzsteigerung oft auch aus einem latenten oder nur leicht manifesten Vorstadium. Man findet die höchsten Temperatur- und Grundumsatzsteigerungen zu gleich akute Insuffizienzen von Herz, Leber, Magendarmkanal, Nervensystem, Nebennierenrinde u. a.

Klinik der Hyperthyreosen

Basedow'sche Krankheit
ist häufiger als bei
der dritten und vierten

hat, wissen wir daß das Schilddrüsenhormon die Größe des Stoffwechsels beeinflußt. Die Grundlage dieser Stoffwechselsteigerung ist der erhöhte Umsatz der cellulären Oxydation. Wenn man das Verhalten der einzelnen Glieder der allgemeinen Bilanzgleichung der cellulären Oxydationen

Verbrennungssubstrat + Sauerstoff = Kohlendioxyd + Wasser + Stickstoffschlacke
+ Energie (Wärmebildung und cellulare Arbeit)

unter den Bedingungen einer Hyperthyreose mißt, findet man daß der kranke Organismus schneller als der normale Organismus Stoffwechselsubstrate und Sauerstoff verbraucht sowie Kohlendioxyd, Wasser und Stickstoffschlacken produziert. Der Gesamtumsatz ist gesteigert. MAGNUS LEVY (51) fand die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureabgabe beim Hyperthyreoidismus. Die Größe der Sauerstoffaufnahme bzw. der Kohlensäureabgabe unter Ruhebedingungen (d. h. der Grundsatz) ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung. Die Stoffwechselsteigerung ist eine Folge der Überschiüttung des Organismus mit Schilddrüsenhormon. Man kann sie experimentell durch Verfütterung von Schilddrüsenengewebe oder reinem Schilddrüsenhormon erzeugen. Sie ist am ganzen Tier sowie an isolierten Gewebeteilen, am Organbrei und in der Mitochondrienfraktion der Zellen unter hyperthyreotischen Bedingungen zu beobachten. Der Sauerstoffverbrauch des Splanchnicus Gebietes (einschließlich Leber) (324) des isolierten mit Blut durchstromten Hinterbeins des Hundes (EULKE) (325) sowie des isolierten arbeitenden Rattenherzens (326) ist nach Gabe von Schilddrüsenhormon erhöht. In gleicher Weise reagieren Leber, Skelett und Herzmuskulatur, Zwerchfellmuskulatur, Haut, Knochenmark, Niere und Lunge verschiedener Laboratoriumstiere unter hyperthyreotischen Bedingungen mit gesteigertem Sauerstoffverbrauch.

Es ist nicht sicher, ob die Milz, die lymphatischen Gewebe, die Sexualorgane und das Nervensystem an dem vermehrten Sauerstoffverbrauch beteiligt sind (BARKER) (262). Die Frage der Beteiligung des Nervensystems ist von besonderer Bedeutung. SCHWIBERG (327) sowie die Arbeitsgruppe um KETY (328) haben nach der Methode von KETY und SCHMIDT gefunden, daß bei hyperthyreotischen Patienten der cerebrale Sauerstoffverbrauch normal ist und nicht mit dem Verhalten des Grundumsatzes parallel geht. BARKER und seine Mitarbeiter (262) sowie HOEXTER (329) fanden an Hirnpräparationen hyperthyreotischer Ratten keinen erhöhten Sauerstoffverbrauch. (Dagegen findet man bei Hirnpräparationen hypothyreotischer Tiere einen erniedrigten Sauerstoffverbrauch, der durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon auf normales Niveau gebracht werden kann.) SCHWIBERG (327) hat die Ansicht geäußert, daß das Hirn normalerweise mit maximalem Sauerstoffumsatz arbeitet, der nicht weiter vergrößert werden kann, so daß im Falle der Hyperthyreose keine weitere Steigerung des Sauerstoffverbrauches zu erwarten ist. Gegen diese Ansicht spricht, daß nach Gabe von Epinephrin sowie nach Muskelarbeit *in vivo* eine Steigerung des cerebralen Sauerstoffverbrauches gefunden wird (330). Über den Sauerstoffverbrauch des peripheren Nervensystems liegen keine Angaben vor. Am Nervus vagus des Hundes hat man signifikante Steigerungen des Sauerstoffverbrauches unter der Wirkung von Thyroxin gefunden. NETTER (17) hat berechnet, daß der Mensch bei maximal gereizter Nervensubstanz täglich nur 7 Cal mehr umsetzen würde als normalerweise. Der Erregungszustand des Nervensystems trägt also nicht zur Grundumsatzerhöhung bei. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches der verschiedenen Organe ist unabhängig vom Nervensystem. Dafür spricht, daß der Sauerstoffverbrauch auch nach Isolierung der Organe vom Nervensystem erhöht bleibt. Nach Durchtrennung von Hals



Abb 51 Typische Struma und Exophthalmus bei einer Hyperthyreose
23 Jahre G U + 6 %

(Fall der Medizinischen Poliklinik
der Universität München)

auf einem odematosen Fettgewebssockel im retrobulbären Raum fixiert (Abb 51). Weitere Augensymptome sind die Konvergenzschwäche (Mojonnier), das Zurückbleiben des Oberlides bei Abwärtsbewegung des Bulbus (Graefz), der seltene Lidschlag (Stellwag), das Glanzauge (Rosebach), das Lidodem (Chvostek) (1). Die typischen Augensymptome machen die Diagnose der Krankheit oft schon beim Anblick des Patienten möglich. Der starre erschrockene Ausdruck der Augen ist für den Beobachter eindrucksvoll. Die Patienten klagen über Fremdkörpergefühl, Photophobie und Tränenfluß. Conjunctivitis, Ulcerationen der Hornhaut und Blepharitis komplizieren das Bild. Die Stärke des Protrusio bulbi geht der Schwere der Erkrankung nicht parallel und überschreitet gewöhnlich ein gewisses Maß nicht. Ist die Protrusio progredient, so daß conjunctivale und corneale Komplikationen auftreten und das Auge gefährden, spricht man von einem malignen Exophthalmus. Die Pathogenese des Exophthalmus ist nicht geklärt. Man nimmt an, daß er durch ein hypophysäres Prinzip hervorgerufen wird. Dafür sprechen die Besserung

des malignen Exophthalmus nach Hypophysenbestrahlung sowie die experimentelle Erzeugung des Exophthalmus im Tierversuch durch Injektion von thyreotropem Hormon (306). Da jedoch das thyreotrope Hormon noch nicht in kristallisierter Form isoliert ist, konnten auch Begleitstoffe anderer Konstitution im Tierversuch den Exophthalmus hervorrufen. Die Augensymptome sind beim Morbus Basedow durchaus nicht obligatorisch. Andererseits gibt es das seltene Krankheitsbild des isolierten malignen Exophthalmus ohne Hyperthyreose.

Zur klassischen Merseburger Trias gesellt sich fast immer der feinschlägige Tremor (beim Spreizen der Finger sichtbar) und die gesteigerte allgemeine Erregbarkeit. Der vasomotorische Erregbarkeit, Sehnenreflexe und Darmmotilität (häufige Diarrhoeen) sind gesteigert. Die Patienten schlafen schlecht, sind psychisch labil, leicht erregbar und fallen in Depressionen in Euphorie. Erregungszustände manchmal schließlich in Psychosen.

Die Haut ist weich, warm und gut durchblutet. Sie zeigt manchmal kloasmaähnliche Veränderungen. Die Temperatur ist zugenommen und bei Anstrengung wird über Schwäche und schnelle Ermüdbarkeit geklagt.

Das Blutbild ist unauffällig. Gelegentlich besteht Blutungsneigung infolge Prothrombinmangel. Der Magensaft ist zunächst hyperchloridisch, später anacid. Bei starker Abmagerung findet man osteoporotische Veränderungen.

Je nach dem individuellen Verlauf treten die Symptome der einzelnen Organe mehr oder weniger stark hervor. Die Adynamie, die Herzbeschwerden mit Insuffizienz

hat wissen wir daß das Schilddrüsenhormon die Größe des Stoffwechsels beeinflußt. Die Grundlage dieser Stoffwechselsteigerung ist der erhöhte Umsatz der cellulären Oxydation. Wenn man das Verhalten der einzelnen Glieder der allgemeinen Bilanzgleichung der cellulären Oxydationen

Verbrennungssubstrat + Sauerstoff = Kohlendioxyd + Wasser + Stickstoffschlacke
+ Energie (Wärmebildung und cellulare Arbeit)

unter den Bedingungen einer Hyperthyreose mißt findet man daß der kranke Organismus schneller als der normale Organismus Stoffwechselsubstrat und Sauerstoff verbraucht sowie Kohlendioxyd Wasser und Stickstoffschlacken produziert. Der Gesamtumsatz ist gesteigert. MAGNUS LEVY (51) fand die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureabgabe beim Hyperthyreoidismus. Die Größe der Sauerstoffaufnahme bzw. der Kohlensäureabgabe unter Ruhebedingungen (d. i. der Grundumsatz) ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung. Die Stoffwechselsteigerung ist eine Folge der Überschüttung des Organismus mit Schilddrüsenhormon. Man kann sie experimentell durch Verfütterung von Schilddrüsen gewebe oder reinem Schilddrüsenhormon erzeugen. Sie ist am ganzen Tier sowie an isolierten Gewebeteilen am Organbrei und in der Mitochondrienfraktion der Zellen unter hyperthyreotischen Bedingungen zu beobachten. Der Sauerstoffverbrauch des Splanchnicus Gebietes (einschließlich Leber) (324) des isolierten mit Blut durchstromten Hinterbeins des Hundes (EULER) (325) sowie des isolierten arbeitenden Rattenherzens (326) ist nach Gabe von Schilddrüsenhormon erhöht. In gleicher Weise reagieren Leber, Skelett und Herzmuskulatur, Zwerchfellmuskulatur, Haut, Knochenmark, Niere und Lunge verschiedener Laboratoriumstiere unter hyperthyreotischen Bedingungen mit gesteigertem Sauerstoffverbrauch.

Es ist nicht sicher, ob die Milz, die lymphatischen Gewebe, die Sexualorgane und das Nervensystem an dem vermehrten Sauerstoffverbrauch beteiligt sind (BARBER) (262). Die Frage der Beteiligung des Nervensystems ist von besonderer Bedeutung. SCHEINBERG (327) sowie die Arbeitsgruppe um KETY (328) haben nach der Methode von KETY und SCHMIDT gefunden, daß bei hyperthyreotischen Patienten der cerebrale Sauerstoffverbrauch normal ist und nicht mit dem Verhalten des Grundumsatzes parallel geht. BARBER und seine Mitarbeiter (262) sowie HOEXTER (329) fanden an Hirnpräparationen hyperthyreotischer Ratten keinen erhöhten Sauerstoffverbrauch. (Dagegen findet man bei Hirnpräparationen hypothyreotischer Tiere einen erniedrigten Sauerstoffverbrauch, der durch Zufuhr von Schilddrüsenhormon auf normales Niveau gebracht werden kann.) SCHEINBERG (327) hat die Ansicht geäußert, daß das Hirn normalerweise mit maximalem Sauerstoffumsatz arbeitet, der nicht weiter vergrößert werden kann, so daß im Falle der Hyperthyreose keine weitere Steigerung des Sauerstoffverbrauches zu erwarten ist. Gegen diese Ansicht spricht, daß nach Gabe von Epinephrin sowie nach Muskelarbeit in vivo eine Steigerung des cerebralen Sauerstoffverbrauches gefunden wird (330). Über den Sauerstoffverbrauch des peripheren Nervensystems liegen keine Angaben vor. Am Nervus vagus des Hundes hat man signifikante Steigerungen des Sauerstoffverbrauches unter der Wirkung von Thyroxin gefunden. NETTER (17) hat berechnet, daß der Mensch bei maximal gereizter Nervensubstanz täglich nur 7 Cal mehr umsetzen würde als normalerweise. Der Erregungszustand des Nervensystems trägt also nicht zur Grundumsatzerhöhung bei. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches der verschiedenen Organe ist unabhängig vom Nervensystem. Dafür spricht, daß der Sauerstoffverbrauch auch nach Isolierung der Organe vom Nervensystem erhöht bleibt. Nach Durchtrennung von Hals

chronisch subfebrile Krankheiten Hier sind weniger die vom Gesamtstoffwechsel beherrschten Symptome wichtig (Tachycardie und Grundumsatzerhöhung sind auch Fiebersymptome!) als vielmehr die von der Schilddrüse ausgehenden: die Struma, der Exophthalmus und die Beschleunigung des Jodkreislaufes Die Einordnung der sog Basedowide („Basedowschwups“, „vegetative Labilität“) kann Schwierigkeiten machen Ist der Jodkreislauf normal, dann handelt es sich nicht um Hypertyreosen

umsatzerhöhungen Diese erhöhten Umsatzwerte sind keine echten Steigerungen des oxydativen Ruheumsatzes, sondern als funktionelle Mehrleistung infolge erhöhten reflektorischen Muskeltonus auf den Ruheumsatz aufgefropft In ihrem Kreislaufverhalten werden diese Patienten der hypertonen Regulationsstörung zugeordnet Bei cardialer Leistungssteigerung finden sich die Symptome der Hypercirculation (MECHELKE und NÜSSER (374))

Die Behandlung der Hypertyreosen kann nur symptomatisch sein, da man den primären Anstoß zur Krankheitsentstehung nicht kennt Der therapeutische Eingriff in den Jodkreislauf ist zunächst das Mittel der Wahl Theoretisch kann der Jodkreislauf am peripheren Wirkungsort, in der Schilddrüse, oder auch auf dem Wege über die endokrine Hypophysen-Schilddrüsenkopplung beeinflußt werden Die Hemmung der peripheren Hormonwirkung durch Hormonantagonisten hat vorläufig noch rein wissenschaftliches Interesse (S 176) Die Beeinflussung des Jodkreislaufes in der Schilddrüse wird praktisch durch operative, physikalische oder biochemische Maßnahmen durchgeführt Die gleichzeitige Kontrolle der thyreotropen Hypophysenaktivität hat sich als brauchbare unterstützende Maßnahme bewährt Die Beeinflussung des Jodkreislaufes mit diesen Mitteln führt in den meisten Fällen zu z T recht drastischer Besserung des Krankheitsbildes und schließlich zur Besserung des Energiehaushaltes

Die operative und physikalische Beeinflussung des Jodkreislaufes hat die Reduktion des aktiven Schilddrüsenorgans zum Ziel Die Operation beseitigt meistens den größten Teil des Schilddrüsenorgans und läßt zur Erhaltung einer normalen Hormonproduktion einen Rest Gewebe zurück Die physikalische Behandlung besteht in der Zufuhr von Radiojodid (^{131}J , 100—250 μC pro Gramm Drüse (379, 380)) welches in der Schilddrüse gleich dem natürlichen Jodisotop gespeichert wird und dort durch die Wirkung seiner Strahlung die Funktion des Gewebes reduziert Die Wirkungsweise beruht daher auf dem gleichen Prinzip wie die früher bereits zur Schilddrüsenbehandlung verwandte Röntgenbestrahlung Die Voraussetzung für die Behandlung ist eine ausreichende Jodavidität der Schilddrüse Ist eine Schilddrüse durch therapeutische oder diagnostische Jodzufuhr (Lugolsche Lösung, Dijodtyrosin, Bilisektan, Perabrodil usw.) beladen oder durch Thyreostatica blockiert, so nimmt sie unter Umständen für Monate nur noch wenig Jod auf, und die Zufuhr von therapeutischen Dosen von Radiojod wird sinnlos, da es nicht in ausreichender Menge an den Wirkungsort gelangt Solche Fälle schranken also die Behandlung mit Radiojod ein Der Vorteil der Behandlung ist die streng lokalisierte Bestrahlung und ihre einfache Applikation Ihr Nachteil liegt in der schwierigen Dosierungsberechnung da die Strahlenempfindlichkeit des Gewebes nicht exakt vorausgesagt werden kann Grundlagen der Dosisberechnung sind Schilddrüsenorgangewicht (durch Schätzung festgestellt) sowie Speicherungsgrad und Verweildauer von Radiojod (nach Untersuchung mit einer Spurendosis errechnet) Typische Basedowstrumen sprechen in kurzer Zeit gut auf die Behandlung an (259) Toxische Knotenkropfe sind resistenter (259) Über

negativ, so treten die Eiweißkörper in der Verbrennung an die Stelle der Kohlenhydrate. Bei höheren Grundumsatzwerten fand Bansi (1, 334) einen respiratorischen Quotienten bis zu 0,700. Unter diesen Bedingungen dürfte bei negativer Stickstoffbilanz das Fett die Verbrennung zu 80—100% bestreiten, den Rest die Eiweißkörper. Im allgemeinen wird man bei unbehandelten Basedowpatienten mit mittleren Grundumsatzerhöhungen (30—50%) annehmen dürfen, daß die Kohlenhydratreserven erschöpft sind, die körpereigenen Eiweiße in geringem Maße abgebaut werden und der Hauptbedarf der Verbrennung von Fett gedeckt wird.

Klinisch haben diese Daten ihr Äquivalent in dem Verschwinden der subcutanen Fettdepots, des Körperereißes (vor allem des Muskelproteins) und damit der allgemeinen Abmagerungstendenz. In nicht zu schweren Fällen können die Gewichtsabnahme und der Stickstoffverlust durch erhöhte Zufuhr (zwangswise!) von Eiweißen, Kohlenhydraten und Fetten ausgeglichen werden.

Die Bedeutung des Aneurins für die Reaktionen des Citronensäurecyclus wurde bereits erörtert (S. 150). Bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage kann, wenn ein Aneurinmangel eintritt, durch Mangel an Cyclusintermediaten der Sauerstoffverbrauch sinken.

Die endogene Wasserbildung ist, entsprechend der gesteigerten Oxydation, erhöht. Die exogene Wasserezufuhr wird durch den Wassergehalt der Nahrung und der Getränke bestimmt und ist im Rahmen des erhöhten Nahrungs- und Trinkbedarfes des Basedowpatienten vergrößert. Bei fortgeschrittenen Hyperthyreosen hat man klinisch den Eindruck eines Wasserverlustes: der Wassergehalt von Haut und Muskulatur nimmt ab. Mit dem Eiweißverlust verliert der Körper Hydrationswasser. Die renale Wasserausscheidung dürfte insgesamt vergrößert sein. Die extrarenale Ausscheidung durch *perspiratio sensibilis* und *insensibilis* ist beim Morbus Basedow erhöht. DuBois (335) fand eine vermehrte Wasserabgabe durch Lunge und Haut und berechnete etwa 40 g Wasserverlust pro Stunde beim Basedowkranken. Die beim Morbus Basedow erhöhte Schweißbildung trägt zur Wasserabgabe bei. Czike und Szek (336) sowie Jones (337) fanden gleichfalls außerordentlich hohe Wasserverluste durch Verdunstung. Im allgemeinen dürfte die Gesamtwasserbilanz zunächst ausgeglichen sein und erst im fortgeschrittenen Stadium negativ werden.

Der Kohlenhydratstoffwechsel bei der Hyperthyreose ist entsprechend dem erhöhten Bedarf an Verbrennungssubstraten verändert. Die Glykogenspeicher sind entleert. Wird Glucose von außen zugeführt, so steigt der respiratorische Quotient, da die

normalen Bedingungen (338). Die Beziehungen zwischen der Hyperthyreose und dem Diabetes mellitus beruhen möglicherweise auf diesem Phänomen. Der Ablauf der Glucosetoleranzkurve ist bei der Hyperthyreose uncharakteristisch. Erst bei peroraler Gabe der Testdosis durch die beschleunigte intestinale Resorption, je nach der Schwere der Erkrankung verlängert und erhöht. Die Galactosebelastungskurve ist bei peroraler Zufuhr ebenfalls stärker ausgeprägt. Nach intravenöser Zufuhr findet man in den meisten Fällen normale Werte.

Während bei Hypothyreose Verschiebungen im Lipidstoffwechsel ausgeprägt sind, findet man bei Hyperthyreose zwar eine Tendenz der Lipide, besonders des Cholesterins zu niedrigeren Konzentrationen, jedoch keine so ausgeprägten Abweichungen.

Nebenwirkung Der durch die Hemmung der Hormonsynthese hervorgerufene periphere *Hormonmangel* führt zu einer Überproduktion von thyreotropem Hormon das die Vermehrung des Schilddrusengewebes anregt. Obwohl die Schilddrüse „erschlägt“, kein Hormon produzieren kann, werden die Blutversorgung sowie die funktionelle anatomische Oberfläche weiter (kropfig) vergrößert. Wegen der Blutungsgefahr wird daher eine mit Thioamidverbindungen vorbehandelte Drüse von den Chirurgen zur Operation abgelehnt. Von der großen Gruppe der wirksamen Thioamidverbindungen hat sich zunächst ein Thioharnstoffderivat, das Propylthiouracil zur Behandlung am besten eingeführt. Bei der weiteren Entwicklung der Stoffe fanden STANLEY und ASTWOOD (362) 1949 in den Mercaptoimidazolen neue thyreostatische Verbindungen, unter denen das 1 Methyl 2 mercaptoimidazol bei geringerer korporentzeugender Wirkung etwa 100mal wirksamer (hinsichtlich der Hemmung der Radiojodaufnahme durch die menschliche Schilddrüse) ist als Thiouracil. Es erfährt neben dem Mercaptobenzimidazoldimethylol weite klinische Anwendung.

Die Dosierung der Thioamidverbindungen ist regional in Abhängigkeit von der Ernährung und individuellen Empfindlichkeit etwas verschieden. Man beginnt die Behandlung mit 40–80 mg (höchstens 100 mg) 1 Methyl 2 mercaptoimidazol oder 100–400 mg Propylthiouracil und fährt damit solange fort, bis die klinischen Befunde normalisiert sind. Anschließend geht man auf kleine Erhaltungsdosen über, die unter Umständen Monate bis jahrelang beibehalten werden müssen (10–20 mg des Imidazolderivats, 50–100 mg Propylthiouracil).

Die Gefahr der Thioamidverbindungen liegt in ihren Nebenwirkungen. Es treten Haut-, Schleimbaut- und Knochenmarkstörungen auf. Bei der Behandlung mit der Thioharnstoffreihe sind letal verlaufende Agranulocytosen beobachtet worden. HINSWORTH und TROTTER (363) haben 1947 9281 Fälle zusammengestellt, von denen 207 Patienten an Agranulocytose, davon ein Viertel tödlich erkrankten. Auch mit den Imidazolpräparaten sind derartige Nebenwirkungen beobachtet worden (364). Die Anwendung der Mittel bei Schwangerschaft wird von ASTWOOD für harmlos gehalten (365).

Die Pathogenese der Nebenwirkungen beruht möglicherweise darauf, daß die Thiouracile Strukturanaloga des Uracils sind, das ein Bestandteil von Nucleotid und Ribonucleinsäure ist. Es konnte gezeigt werden, daß Thiouracil enzymatisch in Mononucleotide eingebaut werden kann (366), die Synthese von Nucleotiden mit einer falschen Base also möglich ist. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, daß das Knochenmark mit seinem großen Zellumsatz von den Nebenwirkungen am meisten betroffen wird. Ein weiterer Hinweis auf die Beeinflussung synthetischer Vorgänge durch Thiouracil liegt in den Befunden von ROCHE und Mitarbeitern (367), daß bei behandelten Tieren nicht nur die Hormonsynthese beeinflusst wird, sondern die Globulinsynthese in der Schilddrüse zu qualitativ veränderten Proteinen führt. Die enge Beziehung zwischen den Nucleinsäuren und der Eiweißsynthese macht es verständlich, daß Uracile auch die Eiweißsynthese beeinflussen können. Über die Biochemie der Nebenwirkungen von Imidazolderivaten kann man sich noch keine Vorstellung machen.

PLUMMER hat die Behandlung der Thyreotoxikose mit hohen Joddosen (6 mg Jodid und mehr) eingeführt. Dabei kommt es zu einem Stillstand der Hormonsecretion und zu einer Stapelung des Hormons in der Schilddrüse. Das Kolloid nimmt zu (die Schilddrüse wird fühlbar kleiner und fester), die hyperaktive Schilddrüse wird beruhigt und die lokalen Symptome gehen zurück, die Durchblutungsgröße nimmt ab.

ergographisch die Reduktion der Muskelkraft BOOTHBY und Mitarbeiter (3+2) fanden daß bei vierzehn Basedowkranken der Energiebedarf für eine Arbeit (Gehen) gegenüber normalen Personen verdoppelt war. Der Wirkungsgrad der Muskelarbeit ist also verschlechtert. Nach Arbeit geht der Milchsäurespiegel im Blute trotz des hohen oxydativen Substratverbrauchs beim Basedowkranken nur verlangsamt auf normale Werte zurück.

BANSI (1) hat darauf hingewiesen daß die motorische Unruhe von KOMMERELL (3+3) besonders herausgestellt mit dem schlechten Wirkungsgrad der Muskelarbeit in keiner Beziehung steht. Sie mag zusätzlich Energie beanspruchen und für eine entsprechende Wärmebildung verantwortlich sein. Extrapoliert man jedoch den vor allem auf reflektorischer Muskeltonussteigerung (Tonusarbeit) beruhenden Energieverbrauch so bleibt ein erhöhter Grundumsatz bestehen (3+4, 3+5). Schließlich gibt es hyperthyreotide Patienten die bei erhöhtem Grundumsatz die Tonussteigerung nicht aufweisen (3+4).

Die Leistungsfähigkeit der Kreislauforgane ist durch den gestörten cellularen Energiehaushalt erheblich beeinträchtigt. Der Herzmuskel arbeitet unökonomisch. Im Tierversuch ist in situ sowie am isolierten Präparat der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels in der Ruhe erhöht. Unter dieser Bedingung wird die Größe der Herzleistung vor allem durch die charakteristische Tachycardie bestimmt. Der Entstehungsmechanismus der Tachycardie ist nicht bekannt. Man findet Ruhefrequenzen zwischen 80—130 Schlägen pro Minute (3+6). Die Tachycardie ist unabhängig vom Nervensystem, zeigt keine respiratorische Arrhythmie und bleibt im Schlafe bestehen. Da das Schlagvolumen normal ist (3+7) ist das Minutenvolumen von der Frequenz abhängig. Das thyreotoxische Herz wirft in der Minute Volumina von 5—11 l/m² Körperoberfläche (normal 3—4 l/m² Körperoberfläche) aus (3+9). Einer Grundumsatzsteigerung von 35% entspricht im Durchschnitt eine Minutenvolumensteigerung von 45% (3+8). Die hohen Minutenvolumen sind die Reaktion des Herzens auf den hohen Sauerstoffbedarf der Peripherie. Eine Leistungssteigerung des Herzens bei Belastungen geschieht durch weiteren Frequenzanstieg, wobei die Leistungsgrenze schnell erreicht und somit die Leistungsreserve stark eingeschränkt ist.

Der periphere Kreislauf wird durch die Hypercirculation beherrscht. Die Blutumlaufgeschwindigkeit ist erhöht (352). Der periphere Widerstand ist mit Ausnahme von Hirn (353), Lunge und Leber (354) erniedrigt. Die circulierende Blutmenge ist normal oder etwas vermehrt (350, 351). Die Blutverteilung wird durch die Organe, die an der Umsatzsteigerung am meisten teilnehmen sowie durch die Abfuhr großer Blutmengen an die Schilddrüse bestimmt. Die Durchblutung von Muskulatur, Haut (Wärmeleitung!), Niere, Lunge und Schilddrüse ist stark erhöht. Für die Entstehung der Hypercirculation sind nicht nur der erhöhte Sauerstoffbedarf, sondern auch der vermehrte Substratbedarf und die Anforderungen der Wärmeregulation verantwortlich zu machen.

Für normale Herz- und Skelettmuskelarbeit ist ein normales Elektrolytmilieu Vorbedingung. Das energetische Defizit bei hyperthyreotischer Stoffwechsellaage scheint sich auch in einer Schädigung dieser Zellfunktion bemerkbar zu machen. Man findet hohe extracelluläre Kaliumkonzentrationen (umgekehrt beim Myxödem) und eine verminderte intracelluläre Bindung von Kaliumionen. Dieser intracelluläre Kaliumionenmangel ist neben dem latenten Mangel an energiereichem Phosphat ein weiterer Grund für Adynamie und unzureichende Herzleistung.

Zusammenfassende Darstellungen

- and Jodine Metabolism Annual Rev Biochem 23 (1954), 481 — 8 STEPP, W., KUBAU J. und SCHAFFNER, H. Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 7. Auflage, 1. Band Stuttgart 1952 — 9 VANNOTTI, A. Die Vitamine In LANG SCHOEN Die Ernährung ■ 49; Heidelberg 1952 — 10 ZELLWEGER, H., und ADOLPH, W. H. Vitamine und Vitaminkrankheiten In Handbuch der inneren Medizin, 4. Auflage, 6. Band, ■ Teil, ■ 687 Heidelberg 1954

11 THANNHAUSER, S J, Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten	ent de la nutriti
14 MEYERHOFF, H, Enzymes	Enzymes
17 NETTER, V, The Principles of Physiology	Principles of Physiol

- Chemistry Baltimore 1948 — 19 BURK, O Proc Roy Soc, London, Biol Sc 104 (1929) 153 — 20 BUCHER, T Advances Enzymol 14 (1953), 1 — 21 STERN, J R, OCHOA, S und LYCHEN, F J Biol Chem 195 (1952) 313
nungswerte, Ausnutzung und Kostmasse In
Physiologie, 5 Band, S 174 1929 — 23 AR
497 — 24 BENEDICT, F G In Lusk, G The Science of Nutrition LONDON 1940
25 MICHAELIS, L Oxydations Reduktionspotentiale Berlin 1935, Theory of Oxidation Re
duction In The Enzymes, 2 Band, 1 Teil, S 1 New York 1951 — 26 BREDIG, G Zentr
Elektrochem 4 (1898) 514, 4 (1898) 544 — 27 SINGER, T P, und KEARNEY, E P Ad
vances Enzymol 15 (1954) 79 — 28 RACKER E Physiol Rev 35 (1955) 1 — 29 HOGNESS

- und NITZ LITZOW, D
und STRUEF, R Biochem Ztschr 326 (1954), 24, MARTIUS, C Biochem Ztschr 326 (1954)
26 — MARTIUS, C Ber Physiol 172 (1954), 157 — 42 HUMMEL, J P Fed Proc 6
(1947), 263 — 43 MARTIUS C, und HESS B Arch Biochem Biophysics 33 (1951), 486

Lebensdekade Für eine Erbllichkeit der Krankheit bestehen keine Anhaltspunkte. Eine konstitutionelle Prädisposition besteht nicht; sie kommt bei jeder Körperkonstitution vor. Die Größe der Zufuhr von Nahrungsjod kann bei der Krankheitsentwicklung eine Rolle spielen.

In der Mehrzahl der Fälle ist die Entstehungsursache unbekannt. Als auslösende Faktoren werden in sehr seltenen Fällen psychische Traumata (Schreckbasedow) Zustände, die mit starken Verschiebungen der hormonellen Funktionen einhergehen wie vor allem Schwangerschaft, Klimakterium und Pubertät, und schließlich auch chronische Infekte beobachtet. Außerdem sind Hyperthyreosen im Anschluß an Intoxikationen (Kohlenmonoxydvergiftung, Schwermetallvergiftung) und vor allem Jodüberdosierung (Jodbasedow) bekannt.

Die Krankheit entwickelt sich meist graduell in Wochen und Monaten, manchmal aber auch in Jahren oder in wenigen Tagen von leichten Symptomen bis zur Ausbildung eines vollen, schweren, stationären Krankheitsbildes. Die Anfangssymptome können verschieden sein. Meist kann sich der Patient nur schwer an den eigentlichen Beginn erinnern.

Die klassische Form der Symptomatik wird durch die *Merseburger Trias*, wie sie der Merseburger Arzt KARL VON BASEDOW 1840 (283) beschrieben hat, beherrscht: Tachycardie, Struma, Exophthalmus.

Die *Tachycardie* fehlt beim Basedowkranken nur sehr selten. Man beobachtet Ruhesfrequenzen zwischen 80–130 Schlägen pro Minute (bei Belastung 160 Schläge und mehr). SPANG und KORTH (346) finden eine Parallele zwischen Grundumsatz und Herzfrequenz bis zu 120 Schlägen pro Minute; darüber hinaus jedoch nicht mehr. Die Tachycardie bleibt auch im Schlaf bestehen. In späteren Stadien tritt eine absolute Arrhythmie auf. Sie findet sich nach SPANG und KORTH bei 15% aller Erkrankten (346). Das Vorhofflimmern kann anfallsweise oder stationär tachycardisch auftreten. Die Herzform ist zuerst normal, später dilatiert. Auskultatorisch finden sich laute Herztöne (mit betontem zweiten Pulmonalton); häufig ein accidentelles Geräusch. Das EKG zeigt keine für Basedow charakteristischen Veränderungen. Der systolische Blutdruck ist normal; in späteren Stadien erhöht, der diastolische erniedrigt. Der Puls ist schnellend, der Pulsdruck erhöht. Die Patienten klagen über Beklemmungsgefühle und Herzklopfen. Vor der Erkrankung bereits vorhandene Herzschäden und Herzklappenfehler modifizieren das Bild. Die thyreotoxischen Veränderungen am Herzen sind, wenn nicht weitgehende anatomische Schäden aufgetreten sind, voll kommen reversibel.

Die typische *Basedowstruma* ist beiderseits fast symmetrisch ausgebildet. Die Schilddrüsenlappen sind merklich vergrößert, ohne Verdrängungserscheinungen hervorzurufen; weich und in ihrer Konsistenz unruhig. Man fühlt oft durch die Haut ein Schwirren; am unteren Pol die Gefäßpulsationen und hört mit dem Stethoskop häufig ein dumpfes Geräusch. Die Basedowstruma ist außerordentlich gefäßreich und stark durchblutet (S. 191). Neben Jodüberdosierung sind die Begleitenden Verdrängungserscheinungen

Der *Exophthalmus* tritt doppelseitig, gelegentlich ungleich, manchmal auch nur einseitig auf. Der Bulbus ist vorgetrieben, anfangs noch zurückzudringen, später fest

- 119 SPIES, T D., SASAKI, Y., und CROSS, E. South Med J 31 (1938), 483 —
 120 KREHL, W A., SARNA, P. S., und ELVENJEM, C A. J Biol Chem 162 (1946)
 physiol Chem 210 (1932), 228 — BANGA, I., und SZENT-GYORGYI, A. Biochem Zschr
 246 (1932), 203 — 125 KLEIN, R., REINEMUND, K., KALTSCHMITT, H., STROBELE, R., und
 TRISCHMANN, H. Naturwiss 23 (1935), 260 — 126 THEORELL, H. Biochem Zschr 290
 (1937), 293 — 127 KUNN, R., und RUDY, H. Ber 69 (1936), 1074 — 128 BURKRODER
 P R., und McVEIGH, J. Proc Nat Acad Sc 28 (1942), 285 — 129 BURCH, H B., BESSEY,
 O A., und LOWRY, O H. J Biol Chem 175 (1948), 457 — 130 STRONG, F M., FEEVEY
 R E., MOORE, B., und PARSONS, H T. J Biol Chem 137 (1941), 363 — 131 RAFFY, A.
 Comp rend Soc biol 139 (1945), 900 — 132 TAYLOR, F R., und CAYER, D. Pellagra In
 Oxford Medicine 4. Band, S 307 New York — 133 DAVIS, V M., OLDHAM H G., und
 ROBERTS, L J. J Nutrit 32 (1946), 143 — 134 RIESEN, W H., SCHWEIGERT, B S., und
 ELVENJEM, C A. Arch Biochem 10 (1946), 387 — 135 TRUFANOV, V. Biochim 11 (1946)
 33 — 136 KUNN, R., WEYGAND, F., und MOLLER, E F. Ber 76B (1943), 1044 —
 D Publ
 22 (1911),
 oz, A E,
 oodt, V
 — 17
 147 BESSEY, O A., LOWRY, O H.,
 148 HUBBARD, R., und WALD, G.
 M Arch Ophth 28 (1942), 493 — 150 PHILPOT, F J., und PITIE, A. Biochem J 8
 (1943), 250 — 151 PONZ, F. Zschr f Vitaminforsch 14 (1944), 213 — 152 SEEBELL
 W H., und BUTLER, R E. Publ Health Rec N Y 58 (1938), 2282 — 153 SPIES, T D.,
 BEAN, W B., VILTER, R W., und HUFF, N E. Amer J Med Sc 200 (1941), 697, SPIES
 T D., PERRY, D J., GOGSWELL, H C., und FROMMEYER, W H. J Laborat Clin
 Med, S Louis 30 (1945), 751 — 154 WILLIAMS, R D., MASON, H L., GUSICA P L.
 und WILDER, T M. J Nutrit 25 (1941), 361 — 155 NEUBERG, C., und KARCSAG L.
 Biochem Zschr 36 (1911), 68 — 156 AURAGEN, E. Zschr physiol Chem 204 (1932)
 149, 209 (1932), 20, Biochem Zschr 258 (1933), 330 — 157 SIMOLA, P E. Biochem
 Zschr 254 (1932), 229 — 158 JANSSEN, B C P., und DONATH, W F. Proc k Akad
 Wetensch Amsterdam, 29 (1926), 1890 — 159 WILLIAMS, R R., und CLINE, J K. J Amer
 Chem Soc 58 (1936), 1504, — 160 — 161 ANDERSON
 A R., und BERGEL, F J. Ch
 Biochem Zschr 294 (1937), 1
 V J Biol Chem 138 (1941)
 Zschr 307 (1941), 170 — 16
 J Nutrit 32 (1946), 583 —
 (1938), 2574 — 168 MATS
 169 DEWEY, V C. Proc
 Proc 13 (1954), 715 —
 172 THEORELL, H. Erg
 forsch 11 (1934), 328 —
 New York 1951 — 175 OCHOA, ■ Adv Enzymol 15 (1954), 183 — 176 MARTIN, ■
 Zschr physiol Chem 248 (1937), 242 — 177 TROPP, C. Klin Wschr 1 (1941), 207 —
 178 DROESCH, W. Arb Physiol 11 (1941), 338 — 179 WISS, O. Zschr Vitamin Hormon
 162

zeichen, die Augensymptome oder auch die Magendarmbeschwerden können den Verlauf beherrschen. Die thyreotoxische Krise kann sich akut entwickeln. Erbrechen, Durchfälle, extreme Adynamie, Tachycardie, motorische Unruhe, Temperaturen bis zu 40–41° führen bei abgemagertem, ausgetrocknetem Organismus, gleich einer akuten Vergiftung zu Bewußtseinsverlust, Coma und tödlichem Ausgang. Unbehandelt verläuft die Basedowsche Krankheit gewöhnlich über Jahre hinweg mit monatelangen Remissionen, die meist im Frühjahr beginnen. In jeder Phase entwickeln sich allmählich die maximalen Symptome, um dann wieder langsam zu verschwinden. Gelegentlich schlägt das Krankheitsbild, wohl infolge Erschöpfung der Schilddrüse ins Myxödem um.

Die Diagnose der Hyperthyreose ist klinisch leicht zu stellen, wenn die klassischen Symptome des Morbus Basedow voll ausgeprägt sind. Der erhöhte Grundumsatz, der erhöhte organische Blutjodspiegel, die Radiojodteste (erniedrigte Jodausscheidung im Harn, vermehrte Radiojodaufnahme in der Schilddrüse, beschleunigte Thyroxinphase), schließlich der erniedrigte Blutcholesterinspiegel und die Kreatinausscheidung im Harn bestätigen die klinisch gestellte Diagnose. Die Differentialdiagnose des erhöhten Grundumsatzes ist in Tabelle 11 zusammengestellt. Wesentlich für die Diagnose der Hyperthyreose ist das Ergebnis der Blutjodbestimmung zusammen mit dem Radiojodtest. Normalerweise ist der Jodkreislauf äußerst konstant einreguliert. Lediglich Schwangerschaft und Alter haben auf den Blutjodspiegel zusammen mit dem Grundumsatz Einfluß. Prinzipiell gibt es keine Hyperthyreose ohne beschleunigten Jodkreislauf und ohne erhöhten Grundumsatz! Manchmal werden Fälle von „maskierter Hyperthyreose“ beobachtet. Diese Patienten zeigen die Symptome eines beschleunigten Jodkreislaufes ohne die entsprechende Grundumsatzerhöhung, die gefordert werden sollte (Honsr (259)). Hier stellt sich jedoch die Frage, ob der Grundumsatz bei diesen Patienten unter optimalen Bedingungen gemessen wurde. Allein ein latenter Vitamin B₁-Mangel — wie er bei Hyperthyreose bestehen kann — kann die maximale Grundumsatzsteigerung, die dem beschleunigten Jodkreislauf entsprechen würde, verhindern (S. 153). Sie wird erst bei Zufuhr genügender Menge Vitamin B₁ sichtbar.

Ist die Basedowsche Krankheit mit Fettansatz verbunden oder liegen pseudomyasthenische und parkinsonähnliche Verlaufsformen vor, so können *diagnostische Schwierigkeiten* entstehen, weil atypische Symptome das Bild beherrschen. Der fette Basedowkranke unterscheidet sich nicht grundsätzlich vom mageren, nur daß bei ihm die Appetitregulation dem Bedarf entspricht, ja ihn sogar übersteigt und der Patient nicht von der eigenen Substanz lebt. Tachycardie, allgemeine Nervosität, häufige Durchfälle, Haut- und Haarveränderungen sowie ein leichter Kropf sind immer hyperthyreoseverdächtig und sollten auch bei den atypischen Formen zu einer Durchführung objektivierender Untersuchungen führen. Der Ausfall der Grundumsatzbestimmung und die Geschwindigkeit des Jodkreislaufes sind dann diagnostisch entscheidend. Die Erkennung des kindlichen Basedow, der besonders durch das starke Längenwachstum der Knochen auffällt, ist dadurch erschwert, daß beim

der Wachstumswirkung stützen

Dem typischen Basedowkranke ähnlich sind Patienten mit beginnender Tuberkulose, so daß die Differentialdiagnose schwierig sein kann. Das gleiche gilt für andere

- 265 KRAHL, M E, und CLOWES, G H A J Gen Physiol 20 (1936), 173 — 266 TAYLOR, M L, und CULLING, W C J Pharmacol Exper Therap 48 (1933), 410 — 267 WOOLLEY, D W Science 100 (1944), 579, J Biol Chem 164 (1946), 11
- Acta, 1 (1937), 9 — 274 CHANEY, A L Industr Eng Chem 12 (1940), 149 — 145 LILLY, B, WILLARD, H H, MYERS, G H, und BOYLE, A S An Chem 24 (1952), 1345
276 CURLING, T Med Chir Transact 33 (1850), 303 — 277 SCHIFF Arch exper Path Pharmacol 18 (1884), 25 — 278 GULL, W W Transact Clin Soc London 7 (1874), 180 — 279 ORD, W M Transact Med Chir Soc 56 (1878), 57 — 280 REVERDIN I L, und REVERDIN, A Rev méd Suisse rom Heft 4—6 (1883) — 281 KOCHER, T Arch Klin Chir 29 (1883), 254 — 282 BETTECOURT, R, und SZERRAJO, J A Progr med Ed (1901), 11
- a . . .
2 . . .
c . . .
f . . .
2 . . .
2 . . .
j . . .
9 . . .
1 . . .
- . . . Endocrinology 44 (1949), 200
. . . DOVIACH, I, und FRASER, Arch Int Med 61 (1938)
. . . E, C W Arch Int Med 56
. . . E S, und WARREN, J V is Childh 15 (1940), 184 —
. . . RICHTWITZ, L, und COVITZER THOMPSON, P K, SILVERUS JOOTHBY, W M, und PLUM in Wechr 12 (1933), 341 —
. . . O, ALPER, J M, THOMPSON, I A, und BRIDGES, F A J Am Med Assoc 107 (1932), 29 — 306 EPPINGER Zur Path Anat 107 (1932), 307 EPSTEIN, A A, und L, W F Quart J Med 19 (1932), 193 — 194 Proc Soc Indocrin 21 (1932), 193 — 194
. . . ANS, J H und Krank
. . . TAYLOR S G,
— 315 Gross, J JAENSCH, W Das an Lebenden zur nationaler kryptit In Nothnagels — 318 CHARCOT 9 MYANT, N B, JILSON L B, und LAND, J P, und A B, BEVEDICT,

carcinogene Strahlenwirkungen liegen zur Zeit noch keine Erfahrungen vor man wird zunächst mit einer Carcinomentstehung zu rechnen haben Es wird deshalb empfohlen nur Patienten über 45 Jahre (POCHIN (358)) der Radiojodbehandlung zuzuführen MARTINI (315) gibt als untere Grenze 25—30 Jahre an Kontraindiziert ist die Behandlung bei Schwangerschaft und schweren Kompressionserscheinungen Die Bestrahlung führt gelegentlich (besonders bei zu hoher Dosierung) zu akutem Gewebszerfall und dabei zur Ausscheidung von Hormonjod auch Thyreoglobulin in die Blutbahn wodurch unter Umständen die thyreotoxischen Symptome vorübergehend verschlechtert werden

Der Jodkreislauf kann in der Schilddrüse *medikamentos* auf zwei Stufen gehemmt werden einerseits auf der Stufe der Jodkonzentrierung und Jodfixierung und andererseits auf der Stufe der Jodierungs bzw Kondensationsreaktion der eigentlichen Hormonsynthese (Abb 50) Zur Hemmung des Jodkonzentrierungsmechanismus stehen Jodidanaloga wie Thiocyanat und Perchlorat u a zur Verfügung Zur Hemmung der zweiten Stufe wurden von ASTWOOD (392) 1943 die kropferzeugenden Substanzen (vor allem Thioamidderivate) in die Therapie eingeführt Schließlich wird die gesamte Schilddrüsenfunktion durch höhere Konzentrationen anorganischen Jodes die PLUMMER (359) zum erstenmal klinisch zur Anwendung brachte gehemmt

Die Wirkung der Jodidanaloga beruht auf ihrer Verwandtschaft zu den Halogenen Sie verdrängen wahrscheinlich kompetitiv das Jodidion vom Orte seiner Konzentrierung bzw Fixierung in der Schilddrüse Durch Zufuhr von Thiocyanat Perchlorat u a läßt sich das gesamte noch nicht organisch gebundene in der Schilddrüse fixierte anorganische Jod schlagartig verdrängen und damit zum Übertritt in die Blutbahn und zur Ausscheidung im Harn bringen Man erzielt also eine Entladung der Schilddrüse von Jodid und damit einen Stillstand der Hormonsynthese Die Schilddrüse reagiert auf diesen Eingriff funktionell wie im Falle eines exogenen Jodmangels (Tab 49 Abb 50) Wenn zugleich die Nahrungsjodzufuhr eingeschränkt ist kann es im Anschluß an diese Therapie vorübergehend zu einer Hypothyreose kommen (256) Kaliumthiocyanat konnte sich wegen seiner Nebenwirkungen therapeutisch nicht durchsetzen Das zehnfach stärker wirksame Perchloration ist in Dosen von 200—400 mg Kaliumperchlorat pro Tag als Thyreostatikum empfohlen worden (300) Die Substanz zeigt keine Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System wirkt jedoch leicht strumig Sie ist zur operativen Vorbereitung vor allem bei Jodüberempfindlichkeit angezeigt (382 383)

Die funktionelle Wirkungsgruppe der sog Thioamidverbindungen ist eine freie oder gedeckte SH Gruppe die für die stark reduzierende Eigenschaft und damit für das Reaktionsvermögen mit Jod verantwortlich ist PITT RIVERS (361) hat gezeigt daß diese Eigenschaft mit der biologischen Wirkung der Stoffe im Schilddrüsenstoffwechsel parallel geht Die Thioamidderivate hemmen die Jodierung des Tyrosins und die Kondensierungsreaktion Der genaue Reaktionsmechanismus ist nicht geklärt Die Zufuhr von Verbindungen der Thioamidgruppe führt (Abb 50) zur Hemmung der Hormonsynthese und daher auch der Hormonsekretion Das Jodidkonzentrierungsvermögen bleibt erhalten Da die Hormonsynthese blockiert ist und daher das von der Schilddrüse akkumulierte anorganische Jod nicht verwendet wird dieses jedoch weiterhin im Gesamtorganismus peripher durch Hormonabbau entsteht kommt es zur Vermehrung von anorganischem Jod im Blut und im extracellulären Raum im weiteren zur Ausscheidung großer Mengen anorganischen Jodes im Harn Die Thioamidverbindungen haben sich seit ASTWOODS Entdeckung bei der internistischen Behandlung der Hyperthyreose sehr bewährt Ihr Nachteil besteht in der kropferzeugenden

WOLFF und CHAIKOFF (260) haben eine Hemmung der Hormonsynthese in Abhängigkeit von einer zugeführten Jodiddosis (S 173) im Tierversuch demonstrieren können. Man muß annehmen, daß eine derartige Hemmung auch bei der Plummerischen Behandlung wirksam ist. Seit PLUMMER wird die Besserung der Symptome auf Jodzufuhr von den Chirurgen zur Vorbehandlung bei der Schilddrüsenoperation ausgenutzt. Man gibt maximal in 10 Tagen etwa 55 mg anorganisches Jod (in Form von Lugolscher Lösung). Außer der Verwendung zur Operationsvorbehandlung ist die Jodbehandlung auch im *thyreotoxischen Coma* das Mittel der Wahl. Hier hat sich neben dem anorganischen Jod das Dijodtyrosin, das von ABELIN (368) eingeführt wurde, sehr bewährt. Dijodtyrosin wird im Organismus in Tyrosin und anorganisches Jod (S 167) gespalten, das dann zur Wirkung kommt. (100 mg Dijodtyrosin entsprechen 59 mg Jod). Man gibt so lang täglich 100—800 mg Dijodtyrosin (intravenös oder peroral, unter Umständen bis zu zwei Wochen), bis sich der Erfolg einstellt und leitet dann allmählich zu einer Behandlung mit Methylmercaptoimidazol über, indem man zunächst beide Präparate gleichzeitig gibt und dann allmählich das Dijodtyrosin absetzt. Manche Schulen geben von Anfang an beide Präparate gleichzeitig (1). Anstelle von Dijodtyrosin kann auch Endojodin (1 Ampulle enthält 236 mg Jod in organischer Bindung) gegeben werden.

Die Auswahl der verschiedenen Behandlungsformen kann nur individuell erfolgen. Das toxische Adenom sowie die postoperativen Recidive sprechen auf die Behandlung mit Thioamidderivaten sowie mit Radiojod schlechter an als die parenchymatöse Schilddrüsenhyperplasie. Bei leichten Hyperthyreosen sind die Thyreostatica indiziert. Man beginne mit dem Imidazolderivat und greife bei Therapieresistenz zum Propylthiouracil oder umgekehrt. Bei mittelschweren und schweren Thyreotoxikosen muß man zwischen den Thyreostatica und Radiojod entscheiden. Von manchen Schulen (ASTWOOD (369)) wird die Radiojodbehandlung mit der Gabe von mittleren Dosen Propylthiouracil (100—200 mg/Tag) kombiniert. Diese Kombination dürfte für die Jahrgänge über 30 bis 45 Jahre in Frage kommen. Die Operation bleibt für die übergroßen, thioamid- und radiojodresistenten Strumen, komprimierenden Knoten und carcinomverdächtigen Schilddrüsen vorbehalten.

Die *Allgemeinbehandlung* muß den Bedürfnissen des Stoffwechsels diätetisch Rechnung tragen, die nervösen Symptome beseitigen und vor allem den Patienten zur Ruhe bringen. Bettruhe ist allein schon indiziert, um zusätzlichen Energieverbrauch und damit die *zusätzliche Belastung des Körpers auszuschalten*. Das übererregte Nervensystem wird zu Beginn der Behandlung mit den üblichen symptomatischen Mitteln gedämpft. Der Organismus muß calorisch (bis zu 5000 Cal pro Tag), sowie hinsichtlich des Stickstoffhaushaltes der Vitamine und Spurenelemente ausreichend ernährt werden.

In diesen Seiten wurde das *psychische Äquivalent der Erkrankung* fast nicht berührt, vor allem, weil es individuell strukturiert ist. Zwar neigt der Basedowkranke zu mehr oder weniger typischem Verhalten oder Erleben, die Basis jedoch, auf der dieses Verhalten sich entwickelt, ist nur biographisch erfahrbare. Die Analyse des Krankheitsbildes kann daher, sobald man vom rein pathophysiologischen abweicht, nicht mehr typisiert werden. Schließlich muß aber die Besprechung der Krankheitsbehandlung, wie sie sich logisch aus der pathophysiologischen Erkenntnis ergibt, wieder in die *besonderen Behandlung der einzelnen Personen einmünden*. Wenn es das Ziel der Behandlung ist, den Patienten zur Ruhe kommen zu lassen, so ist die „Ruhe“ jedes Einzelnen etwas außerordentlich Verschiedenes, das zu erkennen und zu erreichen schließlich die Sache des Arztes ist.

71 LOHMANN K Biochem Zschr 271 (1934) 164 — 72 HOBERMANN H D Sims E A H
 und PETERS H J J Biol Chem 172 (1948) 239 — 73 CONWAY E J und HINGERTY D
 SCHOENHEIMER R J Biol Chem 183 (1950) 6
 6 LUNDQVIST F Nature 159 (1947) 98 —
 Chem 109 (1947) 493 — 78 LOEWENTHAL H und JANY G Zschr Krebsforsch 87
 (1932) 439 — 79 LETTRE H Zschr Krebsforsch 57 (1951) 1 — 80 CHANCE D Transact
 NY Acad Sc Ser II 16 (1953) 14 — 81 LINDBERG O und ERNSTEN J Exper Cell Res
 4 (1953) 243 — 82 WARBURG O Abh Dtsch Akad Wiss Berlin Mathematisch natur
 wissenschaftliche Klasse
 83 WARBURG O Natl
 J Exper Med 97 (1937)
 84 DARLINGTON C Br
 atory Enzymes 9 235
 1953) 141 — 90 HESS R und LOEW W Proc
 — 91 THUNBERG T S
 E J Biol Chem 173
 CROOK R CARBADA I
 Nb (1953) 555 — 95
 ZWEIF W A J Bio
 J Biol Chem 106 (1934)
 14 (1943) 197 — 99 ISBELL H WOOLEY J G BUTLER R F und SEGRELL W H J
 Biol Chem 180 (1944) 49 — 100 DUTY W J und HANDLER P J Biol Chem 140
 1941) 201 — 101 LANG H Die Biologie der Enzyme Biologie und Wirkung der Fermente
 1. Jubiläum der Gesellschaft für physiologische Chemie Mosbach/Baden 1953 Stoffwech
 sel und Energie

Rap
 D V
 S u
 C)
 Arc
 H H
 W J
 2 J1
 M
 H 1
 u

wenn die Verwertung der Glucose im Organismus nicht gestört ist. An dieser Stelle setzt die Problematik des Diabetes ein. Die von Minkowski in den Vordergrund des diabetischen Stoffwechselgeschehens gestellte Beeinträchtigung der Zuckerverwertung, deren Realität durch Isotopenversuche (1) (S. 234) nachgewiesen worden ist, gefährdet zum mindesten das eine Fundament der Aufrechterhaltung des Lebens, die Energieproduktion. Diese Gefährdung zwingt den diabetischen Organismus zu kompensatorischen Maßnahmen, die auf Kosten der Synthese von Zell- und Organeweiß vor sich gehen und so auch das andere Fundament, das der Erhaltung des Lebens dient, nämlich die Ausbildung der „lebendigen“ Zellstrukturen erweißartigen Charakters, bedrohen. Seitdem es möglich geworden ist, durch Anwendung radioaktiv markierter Moleküle das Schicksal einzelner chemischer Verbindungen durch alle Verästelungen des Intermediärstoffwechsels zu verfolgen und jede Teilphase dieses Schicksals mit Hilfe des Studiums der daran beteiligten Fermente zu analysieren, weiß man, daß bereits der den Abbau vorbereitende Schritt, die Glucoseaufnahme in die Zelle, bei Diabetes beeinträchtigt ist, und daß auch die verschiedenen Ab- und Umwege der Glucose im diabetischen Organismus teils völlig versperrt, teils in ihrer relativen Leistungsfähigkeit so verändert sind, daß eine weitgehende oder vollständige Blockierung der Glucoseoxydation resultiert. Da diese Blocks an verschiedenen Stellen der Reaktionsketten des Glucoseabbaues und in variabler Intensität auftreten und durch sehr verschiedene Ursachen bedingt sein können, wäre es verfehlt, die diabetische Stoffwechselstörung als etwas in sich Geschlossenes und Einheitsliches zu betrachten, insbesondere sie unter allen Umständen auf einen Insulinmangel zu beziehen, es hat sich gezeigt, daß diabetesähnliche Zuckerverwertungsstörungen auch bei normalem Insulinhaushalt auftreten können, und andererseits Kohlenhydrate auch bei völligem Fehlen von Insulin normal verwertet werden können (S. 257).

Die multiple Natur der diabetischen Stoffwechselstörung geht besonders eindrucksvoll aus der Tatsache hervor, daß der diabetische Organismus der aus der Einengung des oxydativen Zuckerabbaues resultierenden Gefahr für seine Energieversorgung mit einer Reihe von Anpassungsmaßnahmen begegnet, die alle darauf hinauslaufen, den Durchsatz in der Reaktionskette des Zuckerabbaues durch Vermehrung des Zuckerangebotes, also Erhöhung der *vis a tergo*, zu verbessern. Der Zuckerabbau, der überlagert sich im variablen Ausmaß, der das Verdienst von Soskin zeigt, ermöglichte Vermehrung der in den Stoffwechsel eingeschleusten Zuckermenge, ein wirksames Mittel darstellt, um das im Diabetes gestörte Gleichgewicht zwischen Energiebedarf und -angebot wiederherzustellen. Nach dem Massenwirkungsgesetz, dem alle enzymatischen Vorgänge in der Zelle gehorchen, ist der Durchsatz einer zellvertrauten Substanz im Stoffwechsel unter sonst gleichbleibenden Bedingungen um so größer, je höher die Ausgangskonzentration der Substanz ist. Wird also Glucose infolge der verminderten Leistungsfähigkeit eines oder mehrerer Enzyme im Bereich der Reaktionsketten des Zuckerabbaues nicht in einem den Energiebedarf deckenden Umfang umgesetzt, so kann gleichwohl die Größe ihres Umsatzes bis zur Norm gesteigert werden, wenn den verarbeitenden Zellen Glucose in über die Norm erhöhter Konzentration angeboten wird (Abb. 52) (2, 3). Unter diesem Gesichtswinkel gewinnt die Hyperglykämie des Diabetikers eine zweifache Bedeutung: sie erweist sich nicht nur als pathologische Konsequenz eines gestörten Zuckerstoffwechsels, sondern auch als notwendige und physiologische Anpassungsreaktion, die dem diabetischen Organismus die Sicherstellung seiner durch die Störung der Zuckeroxydation

- HIMWICH H E Amer Heart J 33 (1947) 341 — 189 SALCEDO J M CARRASCO E O
 JOSE R F und VALENZUELA R C J Nutrit 36 (1948) 561 — 190 WENCKEBACH K
 F Klin Wschr (1932) 1641 — 191 JOLIFFE N Arch Neurol 46 (1941) 569 —
 192 GRIFFITH R L Arch Int Med 89 (1952) 743 — 193 HOLZMANN M Klinische
 Elektrokardiographie E 296 Zurich 19 5 — 194 BLANKENTHORN M A Ann Int Med
 41 (1945) 398 — 195 AALSWEER W C Docum Neerl Indones morb trop 3 (1950) 2
 — 196 SCHROEDER H Verh Kongr inn Med 50 (1938) 339 — 197 HESS H Klin
 Wschr (1955) 540 — 198 DROESE W Klin Wschr 26 (1948) 210 — 199 HORWITT M
 K und KREISLER O J Nutrit 37 (1949) 411 — 200 MASON H L und WILLIAMS R
 D J Clin Invest 21 (1942) 343 — 201 DRUMMOND WILBRAHAM The Englishman's
 Food London 1939 — 202 WILLIAMS R R und SPIES T D Vitamin B₁ (Thiamin) and its
 Use in Clinical Medicine S 107 New York 1938 — 203 COWGILL E R J Amer Med
 Ass 111 (1938) 1009 — 204 LIPMANN F J Biol Chem 160 (1945) 173 — 205 NACH
 MANSOHN D und BERNAN M J Biol Chem 160 (1946) 551 — 206 FELDBERG W
 und MANN T J Physiol 104 (1946) 411 — 207 LIPTON M A und BARRON E S G
 J Biol Chem 166 (1946) 367 — 208 LIPMANN F und KAPLAN N O J Biol Chem 162
 (1946) 743 — 209 LIPMANN F KAPLAN N O NOVELLI U D TUTTLE L C und
 GUIRARD B M J Biol Chem 162 (1947) 869 — 210 LYNN F REICHERT E und
 RUEFF F Liebigs Ann Chem 574 (1951) 1 — 211 BADOULEY J Advances Enzymol
 10 (1955) 1 — 212 WILLIAMS R J Advances Enzymol 3 (1943) 253 — 213 MAAS
 M K und NOVELLI G D Arch Biochem 43 (1953) 236 — 214 NOVELLI G D
 Physiol Rev 33 (1953) 575 — 215 ROHOLT K und SCHMIDT K Scand J Clin Labo
 rat Invest 3 Suppl 1 (1951) 108 — 216 KAPLAN N O und LIPMANN F J Biol Chem
 17 (1948) 437 — 217 LIPMANN F Bact Rev 17 (1953) 1 — 218 LERNINGER A L The
 Harvey Lectures Series Vol 8 176 New York 1955 — 219 WILLIAMS R J EAKIN R E
 BEERSTECHER E JR und SHIFF W The Biochemistry of the B Vitamins New York 1950
 — 220 RIGGS T H und HEGSTEDT H J Biol Chem 174 (1949) 669 — 221 GOPALAN
 C Indian Med Gaz 40 (1950) 550 — 222 SMITH D A Br J 69/70 (1946/47) 209 —
 223 PERAITA M Internat Ztschr Vitaminforsch 11 (1952) 1 — 224 SARMA P MENON
 und VEYATACHALCUN Curr Sc 18 (1949) 367 — 225 RALLI E P und DUMM M E
 Vitamins and Horm XI (1953) 133 — 226 LUDOVICI P P AXELROD A H und
 CARTER D H Proc Soc Exper Biol Med 72 (1949) 81 76 (1951) 665 60 — 227 J
 Amer Diet Ass 20 (1949) 1 — 228 COINDER J R Ann Chim Phys 15 (1890) 49 —
 229 BAUMANN E J Ztschr physiol Chem 22 (1896) 1 — 230 OSWALD A Ztschr
 Physiol Chem 32 (1901) 121 — 231 KENDALL E C Transact Amer Ass Physicians
 80 (1915) 420 — 232 HARRINGTON C R Biochem J 20 (1926) 293 — 233 GROSS J
 und PITT RIVERS R Lancet 1 (1952) 439 — 234 DRECHSEL E Ztschr Biol 83 (1895) 85
 — 235 ROCHE J und MICHEL R Advances Protein Chem 4 (1951) 253 — 236 BRAASCH
 J W ALBERT A HEATING I R JR und BLACK B M J Clin Endocrin 10 (1955) 30 —
 237 TAUBER A W TONG W und CHAIKOFF I L J Biol Chem 184 (1950) 83 —
 238 LAIDLAW I C Nature 161 (1949) 907 — 239 GROSS J und PITT RIVERS R
 A H GROSS J O CONYOR H und PITT RIVERS
 ss W P ALBRIGHT E C und LARSON F Proc
 — 240 DINGLEDEINE W S PITT RIVERS R und
 (1955) — 241 SALTER W T The Hormones
 J Biol Chem 17 Phol Da 10 1000
 245 GROSS J PITT RIVER
 und DISSELL A Endocrinolog
 J Clin Endocrin 10 1671—14
 the Use of Isotopes in Biology
 J und LEBLOND C I Endocrin

Diabetesformen

zeichnenden Zuckerabbaustörung stark in den Vordergrund treten, was sich in zunehmender Insulinresistenz zu erkennen gibt. BERTRAM stellt diese, meist bei älteren, zu Hochdruck neigenden, schon äußerlich stigmatisierten Menschen vom pyknischen Körperbau, vorkommende Form der Zuckerkrankheit als „Gegenregulationsdiabetes“ dem Insulinmangeldiabetes des jüngeren, mageren, hypotonen Menschen gegenüber, bei dem die Störung der Zuckerverwertung im Vordergrund des Krankheitsbildes steht. In seltenen Fällen können Hyperplasien oder Adenome der Nebennierenrinde schon allein einen allerdings atypischen, insulinrefraktären Diabetes („Steroiddiabetes“, S. 262) hervorrufen.

Die Erkenntnis, daß bei Diabetes eine komplexe Störung des Kohlenhydratabbaues vorliegt, ist der Anlaß, diese Stoffwechselstörung parallel zu denjenigen Stoffwechselveränderungen zu setzen, die bei protrahiertem Hunger auftreten. Auch im Hungerzustand ist die Kohlenhydratoxydation auf ein durch das Ausmaß der Gluconeogenese bestimmtes Minimum beschränkt, und in der Tat ist eine ganze Reihe von Stoffwechselphänomenen, die den Diabetes kennzeichnen (S. 247), auch beim hungernden Individuum anzutreffen. Aber während diese symptomatischen Gemeinsamkeiten lediglich als Folge der Einschränkung des Kohlenhydratumsatzes aufzufassen sind, ohne etwas über deren in beiden Fällen verschiedene Ursachen auszusagen, konner sich bei langdauerndem Kohlenhydratentzug zusätzlich Veränderungen am Kohlenhydratverarbeitenden Enzymapparat abspielen, die zu einer dem Diabetes auch wesensmäßig ähnlichen Stoffwechsellaage, ja bei plötzlicher Kohlenhydratzufuhr schon von CLAUDE BERNARD 1859 beschriebenen und von den alten Klinikern bisweilen auch als Vagantenglucosurie bezeichneten Diabetesform erklärt sich daraus, daß die Kohlenhydratabbau katalysierenden Enzyme (oder einige von ihnen) auch im nichtdiabetischen Organismus nur dann vorhanden und wirksam sind, wenn sie benötigt, d. h. wenn Kohlenhydrate angeboten werden, und daß sie verschwinden oder nicht mehr gebildet werden, wenn ihre Wirksamkeit bei längerem Kohlenhydratentzug nicht in Anspruch genommen wird. Ihr Fehlen wirkt sich dann bei plötzlicher Kohlenhydratzufuhr dahin aus, daß der Organismus das angebotene Kohlenhydrat nicht verwerten kann und als Glucose ausscheidet. Offenbar gehören viele der am Kohlenhydratumsatz beteiligten Enzyme zur Gruppe der „adaptativen“ oder „induzierten“ Enzyme, deren Synthese erst bei Bedarf erfolgt und nur durch das spezifische Substrat ausgelöst („induziert“) wird. Im Tierversuch läßt sich die Richtigkeit dieser Auffassung mit der Isotopentechnik einwandfrei beweisen, sowohl im protrahierten Hunger (6, 7) als auch bei kohlenhydratfreier, fettreicher Ernährung (8, 9) findet sich bei der Ratte eine mit der Dauer der Vorbehandlung zunehmende Störung der Phosphorylierung der Glucose, der Glykogensynthese und der CO_2 -Bildung aus Glucose in Leber und Muskulatur. Die Tatsache, daß Hunger oder kohlenhydratfreie Kost (Fettkost) die Kohlenhydrattoleranz verschlechtert (10, 11) hat erhebliche praktische Bedeutung und verdient bei der Planung von Kostformen für Diabetiker Berücksichtigung. Die Verwandtschaft der durch protrahierten Kohlenhydratentzug hervorgerufenen diabetischen Stoffwechsellaage mit dem echten Diabetes wird noch dadurch unterstrichen, daß auch beim Hungerdiabetes sich der Abbaustörung eine Gluconeogenie infolge verstärkter HVL NNR Aktivität überlagert (12).

Aus dieser die Biochemie der diabetischen Stoffwechselstörung abgrenzenden Einleitung geht hervor, daß das stoffliche Geschehen beim Diabetes unter zwei großen Aspekten betrachtet werden muß, einmal dem einer Störung des Glucoseabbaues

- E M BAXTER N und PALMER W W J Biol Chem 97 (1932) 303 — 323 MÜLLER F V Arch klin Med 51 (1893) 335 Kongr zbl inn Med 23 (1906) 100 — 3^o, MYERS J D BRAVNOV E S HOLLAND H C J Clin Invest 29 (1950) 1069 — 325 EULER U S v Arch internat pharmacodyn therap 42 (1932) 278 — 326 DOCK W und LEWIS J K J Physiol 74 (1932) 401 — 327 SCHREINBERG P J Clin Invest 29 (1950) 1010 — 328 SOKOLOFF L WECHSLER H L MANGOLD H BALLS K und KETY S S J Clin Invest 32 (1953) 202 — 329 HOKSTER F M Endocrinology 54 (1954) 1 — 330 KING H D SOKOLOFF L und WECHSLER R L J Clin Invest 31 (1952) 273 — 331 GEORGIJEWSKY K Zschr klin Med 33 (1897) 151 — 332 LALTER S Dtsch Arch klin Med 139 (1922) 46 — LAUTER S und JENKE M Arch klin Med 146 (1925) 32 — 333 KRALUS E Dtsch Arch klin Med 140 (1926) 13 — 334 BAYSI H W und WOLTER A Zschr klin Med 132 (1937) 33 — 335 DuBois E P Arch Int Med 17 (1916) 915 — 336 CZIKE A v und SZÉL J Zschr exper Med 95 (1934/5) 47 — 337 JONES A Zschr exper Med 77 (1931) 73 — 338 ANDERHALDEN E und WERTHEIMER E Pflügers Arch Physiol 219 (1928) 588 — Zschr exper Med 64 (1929) 1 72 (1930) 472 — 339 HENTHAL L M Arch Int Med 53 (1934) 85 — 340 THORN G W Endocrin 20 (1926) 628 — 341 BUELL M V und STRAUSS M B J Biol Chem 97 (1932) 65 — BUELL M V STRAUSS M B und ANDRUS H C J Biol Chem 99 (1932) 64 — 342 BOOTHBY W B und SANDIFORD I J Amer Med Ass 51 (1923) 795 — 343 KUMMERELL B Arb Physiol I (1929) 586 Dtsch Arch klin Med 171 (1931) 318 — 344 EIFF A W v und JEDINSKY H J Klin Wschr (1904) 317 — 345 MARTINI I Klin Wschr 40 (1955) 1625 — 346 SPANG K und KORTH C Arch Kreislaufforsch 4 (1939) 189 — 347 ILJESTRAND G und STENSTRÖM N Acta Med Scand 63 (1955) 99 — 348 BAYSI H W Zschr klin Med 110 (1929) 633 — 349 STEAD E A JR MYERS J D SCHREINBERG P GARGILL W H HICKAM J B und LEVITAN B A Transact Ass Amer Phys 63 (1950) 406 — STEAD E A JR und WARREN J V Arch Int Med 50 (1947) 23 — 350 GIBSON J G JR und HARRIS A W J Clin Invest 14 (1939) 88 — 351 CHANG H C J Clin Invest 10 (1941) 475 — 352 BILWAGT H L GARGILL S L und GILLIGAN D R J Clin Invest 9 (1930) 69 — 353 SCHREINBERG S O J Clin Invest 29 (1950) 1010 — 354 MYERS J D BRAVNOV E S und HOLLAND B C J Clin Invest 29 (1950) 1069 — 355 RAAN W J Amer Med Ass 124 (1945) 249 — Hormonal und Neurogenic Cardiovascular Disorders Baltimore 1953 — 356 DOBINS H M und STEAMAN S D Endocrin (Springfield) 62 (1953) 85 — 358 PORCHY E F Proc Roy Soc Med 45 (1952) 335 — 359 PLUMMER H S J Amer Med Ass 60 (1923) 1955 — 360 GODLEY A F und STANBURY J B J Clin Endocrin 14 (1954) 0 — 361 PITT RIVERS H Physiol Rev 30 (1930) 194 — 362 STANLEY M M und ASTWOOD E B Endocrin 41 (1949) 588 — 363 TROTTER W R und HINSWORTH H P Exp Inn Med N F 1 (1949) 49 — 364 STONE H H Lett D W und STARR P J Clin Endocrin 12 (1952) 84 — 365 ASTWOOD E B SULLIVAN J BISSILL A und TYSLWITZ R Endocrinology 52 (1943) 210 — 366 KALKAR H M D chim biophysica acta 12 (1953) 250 — 36 ROCHE J MICHEL R MICHEL O DELFOUR G H und LISSITZKY S Hoch m Biophysica acta 6 (1953) 52 — 368 ABELIN I Biochem Zschr 271 (1931) 483 — 369 ASTWOOD E R persönliche Mitteilung 30 SEPTELL W H JR und HAINES J E The Vitamin New York 1954 — 371 HILL H R und LEVI C Cancer Res 14 (1954) 513 — 372 LETT L H Vitamins and Hormones 13 (1955) 214 — 373 LUNDS und NEGELTIV E Klin Wschr 74 (1956) 148 — 374 MECHERKE K und NESSER F Dtsch Arch klin Med 202 99 (1955) — 375 LYONS F 3 Internationaler Kongress für Biochemie Brüssel 1955 — 376 LEHNINGER A L Physiology of Mitochondria In Enzymes Units of Biological Structure and Function New York 1956 — 377 ABEL H und ABELIN I Biochem Zschr 324 (1953) 364 — 378 STARR P und LIENHOLD SCHIFFER R J Amer Med Ass 104 (1954) 32 — 379 FISHER D A HAMMOND G H und PICKERING D F Amer J Diet 11 90 (1955) 600 — 380 HONST W und KIMLECKORD E Dtsch med Wschr 79 (1954) 441 489 — 381 NEED I und JAFFE H J Clin Endocr Springfield 13 (1951) 107 — 382 MC GARY M I und TROTTER W R Lancet 1 (1954) 749 — 383 KLEIN A R H und KRAKEMER H L Dtsch med Wschr 50 (1955) 578

auch qualitativ in andere Bahnen gelenkt werden kann (13) Diese Verhältnisse spielen gerade beim Diabetes eine bedeutsame Rolle

Sind im Verlauf der Reaktionskette des Kohlenhydratabbaues vorwiegend die oxydativen, durch dehydrierende Enzyme katalysierten Teilreaktionen in ihrem Durchsatz beeinträchtigt, wie dies beim Diabetes der Fall ist, so muß sich dies nicht nur in einer Verschiebung der stationären Konzentrationen der Intermediärprodukte sondern auch in einer Veränderung des Hydrierungsgrades der den Substratwasserstoff übernehmenden Cofermente zu erkennen geben Normalerweise, also im Zustand gleichmäßigen Durchflusses der Glucose durch die Reaktionskette, liegen die den Wasserstofftransport in der Atmungskette vermittelnden Coenzyme, vor allem die den Wasserstoff unmittelbar vom oxydierbaren Substrat übernehmenden *Pyridin nucleotide*, zu einem wesentlichen Teil in hydrierter Form vor, während bei einer Blockierung der oxydativen Teilprozesse (Dehydrierungsreaktionen) des Zuckerabbaues kein Wasserstoff für die Hydrierung der *Pyridinnucleotide* zur Verfügung steht, und diese daher vorwiegend in oxydierter Form vorhanden sind, der Anteil des oxydierten Diphosphopyridinnucleotids (DPN) am Gesamt DPN steigt bei Diabetes stark an (14) Ähnliche Verhältnisse werden im Hungerzustand angetroffen, der ja dem Diabetes insofern gleicht, als hier ebenfalls weniger Kohlenhydrate oxydativ abgebaut werden Da das *Redoxpotential der Gewebe* weitgehend von der Relation $\frac{\text{oxydiertes DPN (DPN}^+)}{\text{reduziertes DPN (DPNH)}}$ abhängt, folgt aus dem Verhalten der *Pyridinnucleotide* daß bei Diabetes das Redoxpotential der Kohlenhydratverarbeitenden Organe gegen über der Norm in positiver Richtung verschoben ist, wie dies tatsächlich bereits 1931 gefunden wurde (15)

Die Abnahme der reduzierten Coenzyme bei Diabetes ist eine der Ursachen für die *Verminderung der Fettsynthese* im diabetischen Organismus, da das Ausmaß der Lipogenese als eines reduktiven Vorganges unmittelbar von der DPNH Konzentration abhängt, welche eine gewisse Mindestgröße haben muß, um die Aktivität der Enzyme *Ketothiolase* und *Ketoreductase* in Richtung der Synthese zu beeinflussen (16, 17) Endlich erweist sich die Zunahme des Quotienten $\frac{\text{DPN}^+}{\text{DPNH}}$ auch als eine

wesentliche Ursache der für Diabetes charakteristischen *Stickstoffverluste* im Harn und der negativen N Bilanz des Diabetikers, da die Harnstoffbildung eine Funktion der NH_3 Konzentration ist (II A KREBS), und NH_3 wiederum als Produkt der von der *Glutaminsäuredehydrase* katalysierten *Glutaminsäureoxydation* in der Leber zu um so höherer Konzentration anfallt, je größer der Quotient $\frac{\text{DPN}^+}{\text{DPNH}}$ wird (18) Der

Veränderung des Quotienten $\frac{\text{DPN}^+}{\text{DPNH}}$ koordiniert ist ein weiteres, für das Verständnis

der diabetischen Stoffwechselstörung wesentliches Phänomen, nämlich die *Verminderung des reduzierten Glutathions* bei gleichbleibendem Bestand an Gesamtglutathion Auch hier ist die hydrierte (SH) Form dieses Kokatalysators, die verschwindet und zwar infolge der Verminderung der reduzierten *Pyridinnucleotide*, da diese in Gegenwart geeigneter Enzyme das oxydierte Glutathion wieder in die SH Form zurückzuverwandeln vermögen (19) Der Abnahme des SH Glutathions bei Diabetes kommt eine große pathophysiologische Bedeutung zu, da es als Coenzym der *Triosephosphatdehydrase* (S 232) in eine Schlüsselreaktion des oxydativen Zuckerabbaues eingreift, und überdies das SH Glutathion die Aufgabe hat, die zahlreichen, am Kohlen

Stoffwechsel der Kohlenhydrate
Biochemie des Diabetes

Von

Joachim Kühnau und Claus von Holt

Einleitung

Die Entwicklung und Aufrechterhaltung des Lebens auf der Erde ist an zwei Voraussetzungen gebunden an die Ausbildung spezifischer physikalisch-chemischer Strukturen an denen sich das Phänomen Leben manifestieren kann, und an die Existenz von im Bereich dieser Strukturen wirkenden chemischen Vorrichtungen, die durch eine ständige Produktion von Energie die spezifische Beschaffenheit insbesondere den hohen Ordnungsgrad der lebendigen Substanz aufrechterhalten, und die mit einer Verminderung des Ordnungsgrades verbundenen Vorgänge von Krankheit und Tod verhüten. Während von den drei Hauptnährstoffgruppen, die gleichzeitig die drei quantitativ bedeutsamsten Körperbestandteile sind, die Proteine als die Träger der Lebensäußerungen der ersten dieser beiden Voraussetzungen die Fette als hochwertige Energiespender der zweiten gerecht werden sind die Kohlenhydrate sowohl in die strukturellen als auch in die energetischen Grundlagen der Lebensvorgänge eingeschaltet und üben wegen dieser breiten biologischen Leistung einen besonders vielfältigen und fundamentalen Einfluß auf die Lebensprozesse aus. Ihre strukturellen Funktionen sind bei der Pflanze lange bekannt während sich erst neuerdings gezeigt hat daß auch am Aufbau der tierischen Gewebssubstanz, vor allem der Zellmembranen der Stütz und Bindegewebe und der intercellularen Grund und Kittsubstanz, an Eiweiß gebundene komplexe Kohlenhydrate in erheblichem Umfang mitwirken und zu der spezifischen Reaktionsweise des tierischen Organismus auf Grund ihrer Beteiligung am Aufbau von Hormonen, Antikörpern, Blutgruppensubstanzen usw. entscheidend beitragen. Ebenso wichtig und noch besser bekannt ist die Rolle der Kohlenhydrate bei der Erfüllung der zweiten oben genannten Voraussetzung nämlich bei der Energielieferung. Sie sind darin den Fetten in doppelter Hinsicht überlegen weil die Wirksamkeit der Fette als Energiequelle von einem gleichzeitigen Vorhandensein bestimmter, als Zundstoffe wirkender Zucker oder Aminosäurenabbauprodukte abhängt, und sie von manchen Geweben, vor allem der nervösen Substanz überhaupt nicht verwertet werden können. Damit treten die Kohlenhydrate an die vorderste Stelle der für die Energieversorgung des Tierkörpers zuständigen Stoffe und ihre ständige Verfügbarkeit in einer leicht angreifbaren Form wird zur Lebensnotwendigkeit. Diese Form wird durch den Traubenzucker (die D-Glucose) repräsentiert, den Macleod treffend als den „Brennstoff des Lebens“ (fuel of life) bezeichnet hat.

Ze

II

he

gang der Gluconeogenese, durch den in Zeiten relativ oder absolut erhöhten Bedarfs energieliefernde Glucose durch Neubildung aus Eiweiß oder Fett vom Körper selbst zur Verfügung gestellt wird.

Beide unter normalen Umständen eng miteinander verknüpften Prozesse können nur dann ihren Zweck erfüllen wenn die Stoffwechselvorgänge durch welche die im Glucosemolekül enthaltene Energie freigesetzt wird normal funktionieren d. h.

gefährdeten Energieversorgung ermöglicht. Zur Erreichung dieses Zieles sind, vor allem außerhalb der Zeiten der Nahrungsaufnahme, höhere Glucosekonzentrationen im Blut erforderlich, als sich aus der durch reine Abbaustockung bedingten Glucoseanstauung ergeben würden.

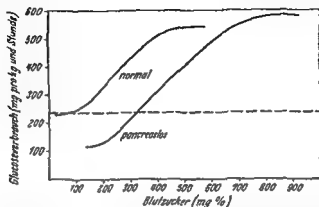


Abb 52 Die Abhängigkeit der Glucoseverwertung vom Blut-zuckerniveau nach Soskice und Levine (Die gestrichelte Linie gibt den ungefähren Normalbetrag des Glucoseverbrauches an)

Hier greift zusätzlich und in oft entscheidender Weise als Faktor einer weitgehend nahrungsunabhängigen Bereitstellung von Glucose der schon erwähnte Mechanismus

ginge die unter der Kontrolle der Nebennierenrinde (NNR) stehen und von einer gesteigerten Produktion von Glykosteroiden in der NNR begleitet sind (S 263), können die Organe des nicht insulinbehandelten Diabetikers ihre Funktion in vollem Umfang aufrechterhalten. Die große Rolle die die Nebennierenrinde bei der Manifestierung der diabetischen Stoffwechsellaage spielt (S 259), geht auch daraus hervor, daß Adrenalektomie die Hyperglykämie und Glucosurie des Pancreasdiabetes zum Verschwinden bringt (4). Im Diabetes schließen sich die Störung des Zuckerabbaues im Sinne von Minkowski und die Zuckerneubildung im Sinne der „Überproduktionstheorie“ von von Noorden nicht, wie die älteren Vertreter dieser Theorien annahmen, gegenseitig aus sondern kommen nebeneinander vor. Die Hilfe und Entlastung, die dem Energiehaushalt des Diabetikers durch die NNR zuteil wird, muß allerdings teuer bezahlt werden, wenn nicht durch Insulin das die Zuckeroxydation normalisiert der Impuls zur Hoherstellung des Blutzuckers und zur Gluconeogenie beseitigt wird. Die bei dem „verwilderten“ nicht ausreichend mit Insulin behandelten Diabetes der dem Diabetes des älteren Menschen ständig, oft über Jahre hin vorhandene NNR Überfunktion kann sich für den menschlichen Organismus verderblich auswirken indem sie der Entwicklung von Retinopathie und Glomerulosklerose (Kimmelstiel Wilson) den Boden bereitet. Gerade beim älteren, durch diese Komplikationen besonders gefährdeten Diabetiker kann im Gefolge altersbedingter Umstellungen im Endokrinium die erhöhte Aktivität des Hypophysenvorderlappens (HVL) NNR-System und die dadurch bewirkte Gluconeogenie als Ursache der diabetischen Stoffwechselsituation gegenüber der sonst das Krankheitsbild des Diabetes primär kenn

eine Hemmung der Substratproduktion an der Verzweigungsstelle erklären. Da die Michaeliskonstanten der hierfür in Frage kommenden Enzyme noch nicht genau bekannt sind, läßt sich bis heute nicht entscheiden, ob diese Erklärung zutrifft. Tatsächlich ist aber durch eine große Zahl von Beobachtungen erwiesen, daß bei Diabetes die Bildung von Glucose 6-phosphat (die sog. Hexokinasereaktion) in den meisten Geweben stark vermindert ist. Quantitative Untersuchungen dieses Vorganges mit radioaktiver Glucose (119) haben ergeben, daß in Leberschnitten diabetischer Ratten in der Zeiteinheit um 75–90% weniger Glucose 6-phosphat aus Glucose gebildet wird als in der Norm. Die Analyse der Bedeutung dieses Phänomens stößt jedoch auf Schwierigkeiten, da die Phosphorylierung der Glucose sich nicht im homogenen Milieu der Gewebssaftigkeit vollzieht, sondern mit dem Durchtritt der Glucose aus dem extracellulären Raum in das Zellinnere gekoppelt ist. Das phosphorylierende Enzym Hexokinase ist nicht frei gelöst in den Geweben vorhanden, sondern an der intracellulären Oberfläche der Zellmembran adsorbiert (44, 45, 228). Offenbar liegt hierin die besondere physiologische Bedeutung dieser einleitenden Reaktion des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels, die den mit dem Blutplasma heran geführten Traubenzucker als Phosphorsaurester in der Zelle festhält und so dem Angriff der nur innerhalb der Zelle vorhandenen, abbauenden Enzyme zugänglich macht. Das Versagen dieser Reaktion in den Organen des Diabetikers legt also den Kohlenhydratstoffwechsel bereits an seiner Wurzel lahm. Jedoch ist bis heute nicht restlos klar, ob der Defekt, der zu diesem Versagen führt, den rein enzymchemischen Prozeß der Phosphorylierung oder den mehr physikalisch-chemischen des Durchtritts der Glucose durch die Zellmembran betrifft.

CORI und seine Mitarbeiter, die 1945 die Verminderung der Glucosephosphory-

Umtang bestätigen lassen, eine Beeinträchtigung der Hexokinaseaktivität im engeren Sinne konnte weder bei menschlichem (48) noch bei experimentellem Diabetes (49, 50) mit Sicherheit nachgewiesen werden. Gegen die Theorie einer Verminderung der Hexokinasewirkung in den Organen bei Diabetes spricht auch, daß die von CORI und Mitarbeitern gefundene Hemmwirkung von HVL- und Nebennierenextrakten bei Verwendung zellfreier Hexokinasepräparate durch Insulin nicht eindeutig beeinflußt oder gar beseitigt werden kann (51, 52, 53), andererseits die Insulinwirkung von den Bedingungen, die die Hexokinaseaktivität im Muskel beeinflussen (z. B. den ATP-Konzentration), weitgehend unabhängig ist (54). Nach all diesen Beobachtungen ist es unwahrscheinlich, daß die Primärstörung des diabetischen Stoffwechsels an der Hexokinasereaktion selbst angreift; vielmehr spricht vieles dafür, daß die erwähnte Beeinträchtigung der Glucosephosphorylierung, die bei oberflächlicher Betrachtung eine Hexokinasehemmung vortäuscht, nur das Begleitphänomen eines viel fundamentaleren Vorganges ist, nämlich einer Blockierung des Eintrittes der Glucose in die Zelle. Einen derartigen Vorgang hat H. HOBEN bereits 1914 als Ursache der diabetischen Stoffwechselstörung diskutiert (55). Tatsächlich sinkt bei Alloxandibetes und im Hungerzustand, der in vieler Hinsicht der diabetischen Situation ähnlich ist, die intracelluläre Glucosekonzentration bis auf Null ab, während Insulin sie über die Norm erhöht (56).

Da die primäre Insulinwirkung mit größter Wahrscheinlichkeit in einem spezifischen „aktiven“ Transport von Glucose durch die Zellmembran besteht, dessen Energiebedarf durch erhöhte Intensität der oxydativen Phosphorylierung gedeckt wird (S. 246),

und weiterhin unter dem einer Störung der Glucoseproduktion. Beide in sich komplexe Vorgänge müssen, um in ihrer vollen Bedeutung für die diabetische Stoffwechselstörung gewürdigt zu werden, wieder in zwei Richtungen analysiert werden: Aufgliederung in die einzelnen Teilprozesse und Untersuchung der steuernden (im wesentlichen hormonalen) Mechanismen, denen sie unterliegen.

Allgemeine Kennzeichen des diabetischen Kohlenhydratstoffwechsels

Die multiplen Entgleisungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die das Grundphänomen des Diabetes darstellen, können nur aus genauer Kenntnis der Einzelprozesse der Reaktionskette dieses Stoffwechsels heraus verstanden werden. Da jeder dieser Einzelprozesse von der katalytischen Mitwirkung spezifischer Enzyme abhängig ist, stellt die Berücksichtigung gewisser Grundsätze der Enzymologie eine Voraussetzung für das Verständnis der diabetischen Fehlleistung dar. Dazu gehört zunächst die Gültigkeit des *Massenwirkungsgesetzes* und die Tatsache der grundsätzlichen *Reversibilität* enzymatischer Reaktionen. Stellt man diese Faktoren in Rechnung, so wird ohne weiteres klar, daß innerhalb der Kette der Abbaureaktionen, die insgesamt ein dynamisches, durch Gleichbleiben der ein- und ausstromenden Materialmengen konstant gehaltenes Fließgleichgewicht repräsen-

tedrosselt ist) sogar eine gegenläufige Reaktion in Richtung Synthese auslösen muß, diese wird zunächst die vorangehenden, später aber, vor allem wenn Endprodukte der Reaktionskette durch intakgebliebene Seitenreaktionen eingeschleust werden, auch die folgenden Kettenglieder betreffen. Auf diese Weise kann auch ein auf der Stufenleiter der Abbaureaktionen weit unten befindlicher enzymatischer Block, der an sich den primären Abbau der Glucose gar nicht in Mitleidenschaft zieht, im Endeffekt eine Anstauung von Glucose (und damit Hyperglykämie und Glucosurie) herbeiführen. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß ein den normalen Verhältnissen entsprechender, ausgewogener Glucosedurchfluß im System der Zuckerabbaureaktionen mit einer bestimmten „stationären“ Konzentration der einzelnen Intermediärprodukte dieses Abbaues verknüpft ist, und daß sich eine Entgleisung des Stoffwechsels wie sie beim Diabetes vorliegt, in einer Veränderung der stationären Zwischenstoffkonzentrationen äußern muß.

Diese Beziehungen können dann einen äußerst komplizierten Charakter annehmen, wenn am Umsatz eines Zwischenproduktes zwei oder mehrere Enzyme beteiligt sind, also eine Verzweigung des Stoffwechsels eintritt, wie dies z. B. bei dem Glucose 6-phosphat oder der Brenztraubensäure der Fall ist. Sind die die Durchsatzgröße des Zwischenproduktes bestimmenden Substrataffinitäten der einzelnen an der Verzweigung beteiligten Fermente verschieden, so wird sich eine Veränderung der Konzentrationen des Ausgangssubstrates auf den Durchsatz in den einzelnen Verzweigungsreaktionen verschieden auswirken, so daß eine Verlagerung des Abbaues von einer unter normalen Verhältnissen an der Verzweigungsstelle bevorzugten Reaktion auf eine andere erfolgen, also der Abbau nicht nur quantitativ beeinträchtigt, sondern

der Stufe des aktiven Acetates ist, wie aus zahlreichen Beobachtungen hervorgeht, die Weiterverwertung der Kohlenhydratabbauprodukte gehemmt, so daß ein zusätzlicher spezifischer Defekt an dieser Stelle der Enzymkette des E M Weges angenommen werden muß. Sowohl die Acetylierungsprozesse (68), der Einbau von Acetat in Citrat (70) und in Fettsäuren (71, 72, 73) als auch die Oxydation von Acetat über den Tricarbonsäurecyclus zu CO_2 (69) sind bei Diabetes stark beeinträchtigt, wahrscheinlich infolge ungenügender Verfügbarkeit des für diese Reaktionen notwendigen Coenzym A in reduzierter Form (SH Form). Die geringfügige Minderung der Pyruvatverwertung in Organen diabetischer Tiere ist indirekt durch eine Rückstauung infolge der Blockierung des Acetatumsatzes bedingt. Zu diesem am Acetat angreifenden und damit die Citronensäuresynthese bedrohenden (70) biochemischen Defekt kommt noch hinzu, daß im gedrosselten und durch ATP Mangel behinderten Ablauf der diabetischen Zuckeroxydation auch die primär aus Phosphobrenztraubensäure und CO_2 entstehende Oxalessigsäure nicht in genügender Menge zur Verfügung steht, und daher die Citronensäuresynthese bei Diabetes noch von einer zweiten Seite her beeinträchtigt ist.

Ein solcher Mangel an Oxalessigsäure wiederum kann dazu führen, daß das beim intermediären Abbau der Fettsäuren in großen Mengen anfallende aktive Acetat nicht wie in der Norm über den Citronensäurecyclus umgesetzt werden kann, sondern zunächst unverwertet angestaut und weiterhin, infolge der Reversibilität der Acetessigsäurespaltung, in der Leber in Acetessigsäure umgewandelt wird (74). Durch diese dem physiologischen Mechanismus entgegengesetzte Kondensationsreaktion werden zunächst aus zwei Molekülen aktiven Acetates je ein Molekül „aktive“ Acetessigsäure und Coenzym A gebildet, in einer weiteren spontan verlaufenden Reaktion zerfällt die zunächst entstandene „aktive“ Acetessigsäure in freie Acetessigsäure und Coenzym A (75). Infolge dieser dauernden Weiterveränderung des primär gebildeten Syntheseproduktes der aktiven Acetessigsäure werden ständig neue Mengen von „aktivem“ Acetat in diese Synthesereaktion eingeschleust, so daß schließlich das gesamte unverwertete aktive Acetat sich im diabetischen Organismus als Acetessigsäure wiederfindet. Dies ist die zur diabetischen Acidose führende Primärreaktion. Aus der Acetessigsäure, die ihr unmittelbares Produkt ist, kann in längst bekannten enzymatischen Folgereaktionen einerseits durch reversible Hydrierung β -Oxybuttersäure, auf der anderen Seite durch Decarboxylierung Aceton entstehen. Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure und Aceton werden als Acetonkörper (Ketonkörper) zusammengefaßt. Außer dem „aktiven“ Acetat, welches im intermediären Fettsäurestoffwechsel gebildet wird, sind auch die „ketoplastischen“ Aminosäuren Leucin, Phenylalanin und Tyrosin Acetessigsäurebildner (76a).

Die Bedrohung, die dem diabetischen Organismus aus der Acetonkörperbildung erwächst, ist eine doppelte. Sie besteht einmal in der Acidosegefahr, die dadurch gegeben ist, daß Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure relativ starke Säuren (pH_a 3,6, 4,8) sind, und weiterhin in der Tatsache, daß die Acetonkörper als lipoidlösliche Stoffe leicht durch alle Zellwände permeieren und im Zellinnern narkotische Effekte entfalten (76b). Die Acetonkörperproduktion untersteht einer komplizierten, noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärten endocrinen Steuerung (S. 265). Sowohl das Wachstumshormon des HVL als auch die Glykosteroid der Nebennierenrinde verstärken die Ketonkörperbildung. Da diese Hormone im diabetischen Organismus eine erhebliche vergrößerte Aktivität aufweisen, im Hunger (von extremen Stadien und vom Hunger diabetes abgesehen) dagegen nicht, wird verständlich, daß die Acetonkörperproduktion bei Diabetes beträchtlichere Ausmaße annehmen kann als im Hungerzustand.

hydratstoffwechsel beteiligten sulphydrylhaltigen Enzyme (Mercaptoenzyme, S 232) vor Oxydation und dadurch vor Inaktivierung zu schützen. So erklärt sich die blutzuckersenkende Wirkung des Glutathions und anderer SH-Verbindungen (20). Die Störungen des Schwefelstoffwechsels, die mit großer Regelmäßigkeit bei Diabetes angefallen werden, sind im wesentlichen mit der physiologischen Funktion der Sulphydrylverbindungen (Glutathion, Coenzym A, reduzierte Liponsäure, Mercaptoenzyme) im Kohlenhydratstoffwechsel in Verbindung zu bringen.

Als eindrucksvolle Illustration der Gefährdung, welcher die Energieversorgung des diabetischen Organismus ausgesetzt ist, muß die Tatsache bezeichnet werden, daß der Gehalt der Organe an Substanzen mit „energiereichen“ Phosphatverbindungen, die im Stoffwechsel als transportable und ubiquitär verwendbare Speicherformen chemischer Energie fungieren, bei Diabetes und im Hungerzustand in signifikanter Weise vermindert ist (21). Dieser Befund, der vor allem das Adenosintriphosphat (ATP) betrifft, erklärt sich unmittelbar aus der vorangehend beschriebenen Herabsetzung des Hydrierungsgrades der Pyridinnucleotide. Die Übertragung des bei Diabetes nur in stark vermindertem Umfang verfügbaren Hydrierungswasserstoffes von den Pyridinnucleotiden über das Cytochromsystem auf den Luftsauerstoff erzeugt im Durchschnitt drei energiereiche Bindungen in Form von ATP pro Sauerstoffatom. Ichte also der Hydrierungswasserstoff, so kann das zur Energieversorgung notwendige ATP nur in unzureichender Menge aus nichtoxydativen Teilreaktionen des Kohlenhydratabbaues (z. B. der Enolaserreaktion) gebildet werden, die jedoch wegen des behinderten Durchsatzes in dieser Reaktionskette nur in verlangsamtem, mit dem Energiebedarf nicht Schritt haltendem Tempo ablaufen. Die Verarmung der Organe und der roten Blutzellen des diabetischen Organismus an ATP ist von vielen Seiten bestätigt (22, 23, 24) und ergänzt worden durch die Beobachtung, daß Insulin, welches die Fähigkeit zur Zuckeroxydation wiederherstellt, bei Diabetes den verminderten Organbestand an energiereichen Phosphatbindungen und ihre verringerte Regenerationsgeschwindigkeit normalisiert (25).

Zu der Verminderung der ATP-Synthese bei Diabetes steht die Tatsache, daß der Grundumsatz des Zuckerkranken normal ist, nicht im Widerspruch, da Calorienproduktion und Bildung energiereicher Verbindungen sich nicht parallel verhalten müssen.

Spezielle Biochemie des diabetischen Kohlenhydratstoffwechsels

Die Störung des Glucoseabbaues bei Diabetes und ihre Folgen

Die Gewinnung von Energie durch Abbau von Kohlenhydraten vollzieht sich in der gesamten belebten Natur, in Tieren, Pflanzen und Tieren, von unbedeutenden, individuellen Abweichungen abgesehen, nach den gleichen Gesetzen. Es entspricht der grundlegenden Bedeutung dieses lebenswichtigen Vorganges, daß er nicht, wie man noch vor wenigen Jahren annahm, nach einer einheitlichen Reaktionsfolge, einem einzigen Prinzip gehorchend, abläuft, sondern auf mehreren, sich ergänzenden Parallelwegen seinem Ziel zustrebt und durch Ausweich- und Ersatzreaktionen eine stetige Funktion des Gesamtprozesses garantiert.

Die Entdeckung, daß der klassische, in seinen Einzelphasen durch LUNDELL und MEYERHOF aufgeklärte zu Brenztraubensäure oder Milchsäure führende „glykolyti-

stoff verarmten diabetischen Organismus (S 222) leichter realisierbar ist als der Fettaufbau. Eine einfache Überschlagsrechnung ergibt, daß für die Umwandlung von 18 Molekulan aktiver Essigsäure in 2 Moleküle Stearinsäure 32, in ein Molekül Cholesterin (über β Methylcrotonsäure) dagegen nur 4 Moleküle Wasserstoff benötigt werden. Im diabetischen Organismus ist also die Lipidsynthese auf Kosten der Fettaufproduktion in Richtung Cholesterinbildung abgelenkt, Insulin vermag diese Fehlsteuerung zu korrigieren und die Cholesterinsynthese zugunsten vermehrten Fettaufbaues zurückzudrängen (S 244), indem es den Hydrierungsgrad der Coenzyme und die Bildung energiereicher Verbindungen (aktiver Fettsäuren) intensiviert. Die Bedeutung der gesteigerten Cholesterinproduktion für den zuckerkranken Organismus liegt nicht nur in der Gefahr atheromatöser und sklerotischer Prozesse an Gefäßen und Organen, sondern auch darin, daß infolge des vermehrten Cholesterinangebotes auch die sich vom Cholesterin ableitenden Hormone der NNR in vermehrtem Umfang gebildet werden und durch ihre gluconeogenetische Wirkung die Stoffwechsellage der Zuckerkranken ungünstig beeinflussen.

Jenseits des aktiven Acetates, also innerhalb des Citronensäurecyclus, sind bisher keine spezifischen Blocks im enzymatischen Ablauf der Zuckeroxydation beim Diabetiker bekannt geworden. Die Verminderung der Säuren des Tricarbonsäurecyclus in den Organen alloxandiabetischer Tiere (89) ist lediglich als eine sekundäre Folge der soeben erörterten Störung des diesen Cyclus einleitenden Primärvorganges, nämlich des Einbaues von aktivem Acetat in Citronensäure aufzufassen. Bei Diabetes sind also Störungen des Zuckerabbaues mit Sicherheit bisher nur im Stadium des Zuckertransportes in das Zellinnere sowie auf der Stufe des aktiven Acetats nachgewiesen worden. Das schließt aber nicht aus, daß unter speziellen Bedingungen eine dem Diabetes wesensgleiche Stoffwechselstörung durch experimentelle Blockierung aller Einzelstufen des E M Weges und des Citronensäurecyclus erzeugt werden kann. Unterbrechungen des Glykolyseweges (E M Weges) auf der Stufe des Triosephosphates durch Jodessigsäure (90, 91), welche die SH-Gruppen der Triosephosphatdehydrogenase ausschaltet, und auf der Stufe der 2-Phosphorglycerinsäure durch Fluorid, das die Enolase inaktiviert (92, 93), führen in gleicher Weise zu Hyperglykämie und Ketonämie, also diabetesähnlichen Stoffwechselsituationen. Wird die Weiterverwertung der Citronensäure selbst durch Fluoressigsäure gehemmt, so resultiert aus dieser Unterbrechung des oxydativen Zuckerabbaues ebenso ein Diabetes (94, 95) wie wenn eine solche Unterbrechung auf der Stufe der Bernsteinsäure durch Malonat herbeigeführt wird (96). Die eben erwähnte Wirkung der Jodessigsäure ist nur der Sonderfall eines generellen Effektes, der darin besteht, daß Einverleibung von SH-bindenden oder oxydierenden Substanzen im Organismus eine diabetische Stoffwechsellage herbeiführt, indem diese Stoffe die SH-Gruppen der am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Mercaptoenzyme durch Bindung oder Oxydation inaktivieren (S 223). Schon Disulfide können in diesem Sinne wirksam sein (97), in noch höherem Maße gilt dies für oxydierende Stoffe wie Alloxan (98, 99), Chromate (100). Dehydroascorbinsäure (101) oder Lactoflavin in hohen Dosen (102). Alloxan verdankt mindestens einen Teil seiner diabetogenen Wirkung der Tatsache, daß es eine oxydative Bindung und Zerstörung der im Gewebe vorkommenden Sulfhydrylgruppen herbeiführt (103). Dasselbe scheint auch für Adrenalin zu gelten, welches den SH-Gehalt von Leber und Niere herabsetzt (104). Die diabetogene Wirkung der oxydativen

ausgeht, erklärt die Vermehrung der Cholesterinproduktion bei Diabetes. Diese wird noch dadurch begünstigt, daß ihr Bedarf an Hydrierungswasserstoff weitaus geringer ist als der der Fettsäuresynthese und daß sie daher bei dem an Hydrierungswasserstoff verarmten diabetischen Organismus (S. 222) leichter realisierbar ist als der Fettsäureaufbau. Eine einfache Überschlagsrechnung ergibt, daß für die Umwandlung von 18 Molekulan aktiver Essigsäure in 2 Moleküle Stearinsäure 32 in ein Molekül Cholesterin (über β -Methylcrotonsäure) dagegen nur 4 Moleküle Wasserstoff benötigt werden. Im diabetischen Organismus ist also die Lipidsynthese auf Kosten der Fettsäureproduktion in Richtung Cholesterinbildung abgelenkt, Insulin vermag die Fehlleitung zu korrigieren und die Cholesterinsynthese zugunsten vermehrten Fettsäureaufbaues zurückzudrängen (S. 244), indem es den Hydrierungsgrad der Coenzyme und die Bildung energiereicher Verbindungen (aktiver Fettsäuren) intensiviert. Die Bedeutung der gesteigerten Cholesterinproduktion für den zuckerkranken Organismus liegt nicht nur in der Gefahr atheromatöser und sklerotischer Prozesse an Gefäßen und Organen, sondern auch darin, daß infolge des vermehrten Cholesterinangebotes auch die sich vom Cholesterin ableitenden Hormone der NNR in vermehrtem Umfang gebildet werden und durch ihre gluconeogenetische Wirkung die Stoffwechsellaage der Zuckerkranken ungünstig beeinflussen.

Jenseits des aktiven Acetates also innerhalb des Citronensäurecyclus sind bisher keine spezifischen Blocks im enzymatischen Ablauf der Zuckeroydation beim Diabetes bekannt geworden. Die Verminderung der Säuren des Tricarbonsäurecyclus in den Organen alloxandiabetischer Tiere (89) ist lediglich als eine sekundäre Folge der soeben erörterten Störung des diesen Cyclus einleitenden Primärganges, nämlich des Einbaues von aktivem Acetat in Citronensäure aufzufassen. Bei Diabetes sind also Störungen des Zuckerabbaues mit Sicherheit bisher nur im Stadium des Zuckertransportes in das Zellinnere sowie auf der Stufe des aktiven Acetats nachgewiesen worden. Das schließt aber nicht aus, daß unter speziellen Bedingungen eine dem Diabetes wesensgleiche Stoffwechselstörung durch experimentelle Blockierung aller Einzelstufen des E M Weges und des Citronensäurecyclus erzeugt werden kann. Unterbrechungen des Glykolyseweges (E M Weges) auf der Stufe des Triosephosphates durch Jodessigsäure (90-91), welche die SH-Gruppen der Triosephosphatdehydrogenase ausschaltet, und auf der Stufe der 2-Phosphoglycerinsäure durch Fluorid, das die Enolase inaktiviert (92-93), führen in gleicher Weise zu Hyperglykämie und Ketonämie, also diabetesähnlichen Stoffwechselsituationen. Wird die Weiterverwertung der Citronensäure selbst durch Fluoressigsäure gehemmt, so resultiert aus dieser Unterbrechung des oxydativen Zuckerabbaues ebenso ein Diabetes (94-95), wie wenn eine solche Unterbrechung auf der Stufe der Bernsteinsäure durch Malonat herbeigeführt wird (96). Die eben erwähnte Wirkung der Jodessigsäure ist nur der Sonderfall eines generellen Effektes, der darin besteht, daß Einverleibung von SH-bindenden oder oxydierenden Substanzen im Organismus eine diabetische Stoffwechsellaage herbeiführt, indem diese Stoffe die SH-Gruppen der am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Mercaptoenzyme durch Bindung oder Oxydation inaktivieren (S. 223). Schon Disulfide können in diesem Sinne wirksam sein (97), in noch höherem Maße gilt dies für oxydierende Stoffe wie Alloxan (98-99), Chromate (100), Dehydroascorbinsäure (101) oder Lactoflavin in hohen Dosen (102). Alloxan verdankt mindestens einen Teil seiner diabetogenen Wirkung der Tatsache, daß es eine oxydative Bindung und Zerstörung der im Gewebe vorkommenden Sulfhydrylgruppen herbeiführt (103). Dasselbe scheint auch für Adrenalin zu gelten, welches den SH-Gehalt von Leber und Niere herabsetzt (104). Die diabetogene Wirkung der oxydativen

der anteiligen Aktivitäten der beiden Abbauewege benutzt werden zum mindesten in quantitativer Hinsicht nur eine begrenzte. Immerhin weisen die vorliegenden Daten darauf hin, daß im Diabetes und im chronischen Hungerzustand, dessen Stoffwechselsituation ja der des Diabetikers verwandt ist (30, 40, 41), eine ihrem Mechanismus nach noch ungeklärte Umschaltung des ohnehin eingeschränkten oxydativen Zuckerabbaus in der Leber vom D H Cyclus zum E M Weg und weiterhin zum Citronensäurecyclus vorliegt. Auf diese Weise wird gleichzeitig die Verminderung des Ribonucleinsäuregehaltes der Organe bei Diabetes (40) und im Hungerzustand (40, 42) verständlich, da Ribosephosphat auf dem Abbauweg der Glucose im D H Cyclus liegt. Diesem Befund entspricht die Tatsache, daß in der diabetischen Leber die Aktivität der Enzyme des D H Cyclus (speziell die Glucose 6-phosphat- und 6-Phosphorgluconatdehydroase) stark vermindert ist (40).

Es ist klar, daß dieser metabolische Defekt in erster Linie diejenigen Organe betreffen muß, die einen hohen Anteil ihrer Energie aus dem D H Abbaumodus beziehen, also vor allem *Leber*, *Nebenniere* und *Linsenlinse*; so erklärt sich wahrscheinlich das Auftreten von Leberfunktionsstörungen, von Umstellungen in der sekretorischen Aktivität der NNR und von Katarakt bei Diabetes. Auf der anderen Seite wird plausibel, daß die schon normalerweise den E M Weg zur Energieproduktion aus Kohlenhydraten benutzenden und daher durch den Ausfall des direkten oxydativen Weges nicht betroffenen Organe wie Muskulatur und Zentralnervensystem beim unkomplizierten Diabetes in ihrer Funktion nicht beeinträchtigt werden. Noch ungeklärt ist die Frage, ob die Verminderung des oxydativen Kohlenhydratabbaues nach DICKENS-HORECKER bei Diabetes primär mit einer hormonalen Fehlsteuerung verknüpft ist. Eine Blockierung der Kohlenhydratoxydation in der fast nur über Enzyme des D H Cyclus verlaufenden Nebenniere könnte zur Folge haben, daß das dort unter

einem gegenüber der Norm vermehrten Umfang für eine Reaktion zur Verfügung steht, durch die Steroidvorstufen der NNR-Hormone zu gluconeogenetisch (diabetogen) wirksamen 11-Oxysteroiden vom Typus des Cortisons (S. 260) oxydiert werden, die oxydative Bildung dieser Hormone in der NNR erfolgt nur in Gegenwart von TPN^{+} (43). Auf diese Weise wurde sich eine causale Verknüpfung der Störung des Kohlenhydratabbaues bei Diabetes mit der gleichzeitig vorhandenen, durch die NNR vermittelten Glucoseüberproduktion und damit die Möglichkeit einer integrierenden Betrachtungsweise der enzymatischen und hormonalen Störungen im diabetischen Organismus ergeben.

Die letzten Ursachen für die Drosselung der direkten Kohlenhydratoxydation im diabetischen Organismus ohne gleichzeitige und gleich große Einschränkung des glykolytischen Abbaues sind nicht völlig klar. Es kann aber kein Zweifel sein, daß hierfür eine enzymatische Fehlsteuerung verantwortlich ist, die gleichzeitig beide Abbauewege beeinflusst, ihnen also vorgeschaltet sein muß. Da sowohl der direkte oxydative als auch der glykolytische Abbaumodus vom Glucose 6-phosphat ihren Ausgang nehmen, liegt es nahe anzunehmen, daß die Bildung dieses Esters aus freier Glucose bei Diabetes blockiert ist. Da hier eine Verzweigung des Zuckerstoffwechsels vorliegt (S. 230) und die Halfwertzeitigung der beiden am weiteren Umsatz des Glucose 6-phosphats nach FURBER-MEYERHOF und nach DICKENS-HORECKER beteiligten Enzyme bei verschiedenen Substratkonzentrationen erfolgt, ließe sich die ungleiche Beeinflussung der beiden Abbauewege, wie auf Seite 221 ausgeführt, durch

ist anzunehmen, daß bei allen direkt oder indirekt durch Insulinmangel bedingten Diabetesformen als grundlegender und allen anderen Störungen vorgeschalteter Defekt eine Blockierung des Glucosetransportes aus dem extracellulären Raum ins Zellinnere zugrunde liegt. Bei Alloxandibabetes ist der Transport der Glucose in die Zelle hinein verlangsamt und wird durch Insulin normalisiert (57), dementsprechend ist bei Diabetes der Glucosegehalt des Zellinneren vermindert, während er im Falle einer Hexokinasehemmung und eines intakten Glucosetransfers erhöht sein mußte. Offenbar wird erst durch diese Transporthemmung der Kontakt der Glucose mit der an der Innenseite der Zellmembran fixierten Hexokinase verhindert, wodurch eine Hemmung der Hexokinase bei Diabetes vorgeläuscht wird, jedoch ist der Glucosetransport der die Größe der Glucoseaufnahme und Verwertung limitierende Faktor (57).

Obwohl also Glucosetransport und Hexokinasewirkung auf demselben Niveau des Zuckerstoffwechsels liegen und räumlich und zeitlich aneinander gekoppelt sind, hat die durch differenzierte Techniken möglich gewordene Trennung beider Vorgänge ergeben (58, 59), daß die Störung des Transfermechanismus das zentrale Geschehen beim Insulinmangeldiabetes ist. Damit ist allerdings über die Natur dieser offenbar höchst strukturspezifischen Störung selbst (S. 245) nicht viel ausgesagt, einen Hinweis, worin sie bestehen könnte, liefert die Beobachtung (60), daß zwischen der Fähigkeit der Glucose und ihrer Strukturanalogen, durch Zellmembranen zu treten, und ihrer Eigenschaft, als Substrat des Enzyms Mutarotase zu dienen und dabei in eine „bevorzugt resorbierbare Form“ (66) überzugehen, eine enge Beziehung besteht. Vom Standpunkt der Ökonomie des kohlenhydratstoffwechsels erscheint die Zusammenarbeit von insulinabhängigem Glucosetransfer durch die Zellmembran und Hexokinasewirkung sehr sinnvoll. Da nur Glucose, aber nicht Glucose-6-phosphat durch die Zellmembran tritt, andererseits die Hexokinasereaktion, durch welche Glucose in Glucose-6-phosphat umgewandelt wird, ein irreversibler Prozeß ist, stellt diese Reaktion offenbar einen Abfangmechanismus dar, wodurch die in die Zelle eingeschlossene Glucose am Verlassen der Zelle gehindert wird, so daß sie dem Abbau durch intracelluläre Enzyme nicht entgehen kann. Im Diabetes wird durch die Drosselung des Glucoseeintrittes in die Zelle und infolge des Fehlens zuckeroxydierender Mechanismen im extracellulären Raum die Gesamtheit der an der Glucose

Die Blockierung des Glucoseeintritts in die Zelle bewirkt auf der einen Seite eine

derung der Zuckeroxydation in der Zelle, ohne daß zusätzliche Einschränkungen im Ablauf enzymatischer Teilprozesse des Zuckerabbaues bei Diabetes vorhanden zu sein brauchen. Dem entspricht, daß bei Pancreas- und Alloxandibabetes mit einwandfreier Methodik keine direkten Störungen des Abbaues von Glucose und Milchsäure bis zum „aktiven“ Acetat gefunden werden konnten (62, 63, 64). Nach Isotopendaten, die einen Vergleich der CO_2 -Bildung aus carboxymarkiertem Lactat bei normalen und diabetischen Ratten ermöglichen, ist die Decarboxylierung der Brenztraubensäure bei Diabetes gegenüber der Norm eher verstärkt (65). Auch die Verwertung des Glycerins (aus Fetten und Phosphatiden) über Triosephosphat und Brenztraubensäure (67) findet bei Diabetes in normalem Umfang statt. Erst auf

Die Steigerung der Glucoseneubildung (Gluconeogenie, Glykoneogenese) bei Diabetes

Fußend auf Versuchen von KULZ (1875) war B. NAUNYN bereits 1893 zu der Auffassung gekommen, daß die diabetische Stoffwechselstörung im wesentlichen durch eine Neubildung von Zucker aus Vorstufen von Nichtkohlenhydratcharakter, vorwiegend aus Eiweiß gekennzeichnet sei („Überproduktionstheorie“ des Diabetes). Für diese Auffassung konnten G. LUSK, LUTHJE und JANNEY in den beiden ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts weitere Unterlagen beibringen. Während diese Autoren das Eiweiß in den Vordergrund der Zuckerneubildung stellten, bemühte sich GELLMAN (1923) um den Nachweis, daß das Fett die wesentlichste Quelle der Zuckerneubildung bei Diabetes sei, ohne jedoch mit dieser Theorie bei anderen Klinikern, vor allem bei THANNHAUSER, Anerkennung zu finden. Beiden Forschergruppen gelang es nicht, den Universalitätsanspruch der Überproduktionstheorie von NAUNYN in vollem Umfang experimentell zu rechtfertigen, und erst mit den modernen Methoden der Isotopentechnik ist es möglich gewesen, Art und Umfang der glykoneogenetischen Ab- und Umbauprozesse im diabetischen Organismus abzugrenzen und den Beweis dafür zu erbringen, daß bei menschlichem und experimentellem Diabetes stets neben der Einschränkung der Glucoseoxydation auch eine Glucoseneubildung am Zustandekommen von Hyperglykämie und Glucosurie ursächlich beteiligt ist (1, 113) (Tab 50 und 51). Daß die bisher beschriebenen, am Glucosetransport durch die Zellmembran und am Glucoseabbau angreifenden Stoffwechseldefekte im diabetischen Organismus nicht ausreichen, um einen Diabetes hervorzurufen, zeigen neuere Versuche mit dem Glucoseantagonisten 2-Deoxyglucose. Dieser Zucker verhindert durch kompetitive Verdrängung den Glucoseeintritt in die

Tab 50 Kohlenhydratstoffwechsel von Leberschnitten normaler, pancreas- und alloxandibetischer Ratten bei erhaltener und fehlender Nebennierenfunktion. Das Medium (pH 7,4) enthält in mM/l: K^+ 110, Mg^{++} 20, Ca^{++} 10, Bicarbonat 40, Cl^- 90, Pyruvat 40 und Glucose 20. Als markierte Substrate dienten Glucose-1, 2, 3, 4, 5, 6- ^{14}C und α - ^{14}C Pyruvat. Alle Werte

n = Hungertiere (18–24 Std. nu), f = gefütterte Tiere

Nr	Zahl der Tiere	Vorbehandlung	Glykogen				Glucose			
			Ausgangswert	Synthese aus Glucose und Pyruvat		Glykolyse	Bilanz	Aufnahme	Abgabe	
				unbekannte Quellen					gesamt	davon durch Glucose
			a	b	c	b-c	d	e	e-c	
1	6	f normal	149,5	50,3	0	35,3	+15,0	61,0	69,0	33,7
2	5	f A	125,2	6,4	0	44,2	-37,8	34,2	158,0	113,8
3	1	f P	140	7,8	0	40,8	-33,0	4,0	92,0	51,2
4	5	f Adr	55,7	26,7	2,5	7,8	+21,4	53,0	67,4	59,6
5	6	f Au Adr	47,6	13,8	0,2	12,5	+1,5	23,5	76,2	63,7
6	6	n normal	3,3	22,0	0	0	+22,0	33,6	39,6	39,6
7	8	n A	49,5	?	?	?	-12,1	16,8	73	?
8	2	n P	101,0	4,2	0	20,0	-15,8	21	112	92

Die Frage, warum bei Diabetes und Kohlenhydrathunger nicht wie in der Norm die zunächst gebildete aktive Acetessigsäure direkt zur aktiven β Oxybuttersäure hydriert, sondern sogleich in freie Acetessigsäure umgewandelt und erst als solche zur freien β Oxybuttersäure hydriert wird, findet wahrscheinlich ihre Beantwortung darin daß die beiden voneinander verschiedenen Enzyme, die die aktive und freie Acetessigsäure reduzieren, bei stark voneinander abweichenden Redoxpotentialen wirksam sind und daß die den diabetischen Organismus kennzeichnende Verschiebung des Redoxpotentials in positiver Richtung lediglich eine Hydrierung der freien Acetessigsäure zuläßt

Da die Acetonkörperproduktion bei Diabetes im wesentlichen eine Folge der Störung des Zuckerabbaues und des daraus resultierenden Defizits an Oxalessigsäure ist kann sie unterdrückt werden durch alle Maßnahmen, die den Durchsatz in der Reaktionskette des Zuckerabbaues normalisieren also entweder durch Insulingaben (§ 244) oder durch verstärktes Angebot aller Substanzen, die auf dem Abbaueweg der Kohlenhydrate zwischen Glucose und Oxalessigsäure liegen, und die dann, wenn sie in erhöhter Konzentration in den Geweben auftreten, entsprechend dem Massenwirkungsgesetz den Durchfluß durch die Kette der sie umsetzenden Enzyme in Richtung des Abbaues verstärken und so die Oxalessigsäurebildung vergrößern. Derartige „antiketogene“ Stoffe sind die zellvertrauten Monosaccharide und ihre Phosphorsäureester, ferner Brenztraubensäure, Milchsäure und die Säuren des Tricarbonsäurecyclus (77) eine Reihe von Verbindungen, die durch Seitenreaktionen in den Glucoseabbau hineingeleitet werden können, wie Sorbit (§ 240) und die glykoplatischen Aminosäuren (Tab 52), besitzt ebenfalls eine, wenn auch schwächere, antiketogene Wirkung

Eine weitere, in ihren Auswirkungen sehr weit reichende, aber ihrem Chemismus nach noch nicht ganz aufgeklärte Folge der Anstauung von aktivem Acetat und seiner Rückkondensation zu Acetessigsäure ist die Steigerung der Cholesterinsynthese im diabetischen Organismus (78, 79). Die seit langer Zeit bekannte Zunahme des Serum- und Organcholesterins beim menschlichen Diabetes konnte in Isotopenversuchen am Tier bestätigt werden. Cholesterin und Fettsäuren werden zwar im tierischen Organismus in gleicher Weise aus aktivem Acetat aufgebaut, aber die Synthesewege beider Stoffgruppen trennen sich schon in ihren Anfangsstadien, der des Cholesterins verläuft im Gegensatz zu dem der Fettsäuren über freie Acetessigsäure (80, 81). Während also die bei Diabetes in (je nach dessen Schwere) mehr oder weniger großer Menge anfallende Acetessigsäure im Gegensatz zur aktiven Acetessigsäure für die Fettsäuresynthese nicht verwertbar, und ihr Auftreten für die Störung der Fettbildung aus Kohlenhydraten und Aminosäuren im diabetischen Organismus mitverantwortlich ist kann die Acetessigsäure auch ohne Aktivierung in vollem Umfang als Substrat der Cholesterinsynthese dienen (81, 82). Durch enzymatische Kondensation mit einem weiteren Molekül aktiven Acetates entsteht aus ihr in der Leber β Oxy β methylglutarsäure (83). Der aus dieser durch Decarboxylierung entstehende β Oxy β methyl-

Glutarat tritt sich zunächst zu dem unmittelbaren Vorläufer des Cholesterins, dem β Hydroxycholesterin, kondensieren (86), das durch Abspaltung von drei Methylgruppen (als CO_2) in Cholesterin übergeht (87). Dieser ganze Prozeß bedarf, abgesehen von der Primärreaktion (Bildung der Oxyethylglutarsäure), keiner zusätzlichen Aktivierung durch Coenzym A (86) dies und die Tatsache, daß er von der für andere Synthesen nicht verwendbaren, im diabetischen Organismus vermehrt vorkommenden Acetessigsäure

ment gegen alle Auffassungen dar die den unmittelbaren Angriffspunkt der diabetogenen Noxen in die Peripherie verlegen wollen

Die verstärkte Aktivität der Glucose 6 phosphatase erklärt mehrere für den Diabetes typische Stoffwechselphänomene Ihre unmittelbare Folge ist eine Ablenkung des Kohlenhydratumsatzes von der Glykogensynthese hinweg in Richtung vermehrter Glucoseproduktion (Glykogenolyse) Während normalerweise an der vierfachen Verzweigungsstelle des Stoffwechsels auf der Stufe des Glucose 6 phosphates (Abb 5)

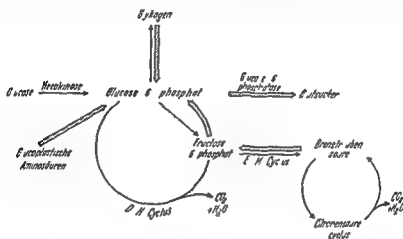


Abb 57 Zentrale Stellung des Glucose 6 phosphates im Kohlenhydratabbau

dieses bei reichlichem Glucoseangebot in großem Umfang zu Glykogen aufgebaut wird erfolgt bei Diabetes unter dem Einfluß der verstärkten Wirkung der Glucose-6 phosphatase bei gleichzeitiger Einengung der beiden Abbauewege nach EMBURY MEYERHOF KREBS und DICKENS HORECKER auf Kosten der Glykogenbildung eine starke Mehrproduktion von freier Glucose aus Glucose 6 phosphat das nicht nur aus der präformierten Glucose des Pfortaderblutes und durch Mobilisierung eventuell vorhandener Glykogenvorräte nachgeliefert wird sondern auch aus den angestauten und entsprechend dem Massenwirkungsgesetz rückläufig zu Kohlenhydrat aufgebauten Zwischenprodukten der beiden blockierten Abbauewege regeneriert wird Sie liefern radioaktives Glycerin und Pyruvat in der diabetischen Leber weniger Glykogen und mehr freie Glucose als in der Norm (67) Durch diese Aktivierung der Glucose 6 phosphatase kommen also zwei Effekte zustande eine verstärkte Glykogenolyse (Blutzuckerbildung aus Glykogen) wie sie auch in Isotopenversuchen an Leber schnitten bei Alloxandibetes bewiesen werden konnte (113) (Tab 50) und eine sehr ausgeprägte Zuckerneubildung aus den niedermolekularen Zwischenprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels

Hinzu tritt als weitere Folge der verstärkten Glucose 6 phosphatase Aktivität in der diabetischen Leber eine echte Zuckerneubildung aus Eiweiß und (in geringem Umfang) aus Fettsäuren Die seit Jahrzehnten bekannte Glykoneogenese aus Eiweiß deren Umfang in der Klinik aus dem Quotienten $\frac{\text{Harn Glucose}}{\text{Harn N}}$ (S 19) errechnet wurde ist mit Hilfe der modernen Isotopentechnik einer quantitativen Analyse zugänglich geworden In der Leber alloxan und pancreasdiabetischer Tiere ist die Glykoneogenese aus Eiweiß gegenüber der Norm auf das Zwei bis Vierfache erhöht (113) (Tab 50) analoge

Ausschaltung katalytisch wirksamer SH Gruppen steht in enger Beziehung zu dem Befund (S 222), daß bei Diabetes stets eine Erhöhung des $\frac{DPN^+}{DPN}$ Quotienten und eine Abnahme der Umschaltung von der Fettsäure zur Aceton- und Cholesterinsynthese auswirkt, kann also dadurch, daß er sekundär die Funktionen der am Kohlenhydratumsatz beteiligten Mercaptoenzyme lähmt, zu einem bedrohlichen Circulus vitiosus im diabetischen Stoffwechselgeschehen führen.

Die Frage, in welchem Umfang bei Diabetes auch innerhalb des direkten oxydativen Abbauweges (D H Cyclus) enzymatische Blocks existieren, läßt sich bisher nur für die beiden ersten Stufen dieses Weges, die Bildung der 6 Phosphogluconsäure und des Ribulose 5 phosphates, in bejahendem Sinne beantworten (S 227). Damit hängt offenbar die schon erwähnte Tatsache zusammen, daß der D H Abbauweg im diabetischen Kohlenhydratstoffwechsel gegenüber dem Abbauweg nach FUNKE-MEYERHOF-KREBS von vornherein zurücktritt. Auch ein weiterer Umbauweg des Glucose 6 phosphates, der in einem Nebenschluß des Kohlenhydratstoffwechsels liegt, nämlich die Aminosierung der Glucose zu den in Polysaccharidform gebundenen Aminosackern Glucosamin und Chondrosamin, ist bei Diabetes weitgehend gestoppt. (105) Isotopenversuche ergaben, daß im diabetischen Organismus die Bildung und Erneuerung der Mucopolysaccharide um 50—70% verringert ist, eine Tatsache, die wesentlich zur Erklärung der Resistenzschwäche von Haut und Bindegewebe des Diabetikers (Neigung zu Infektionen und Gangrän) beitragen kann. Die Hemmung der Aminosäurebildung beim Diabetiker ist teilweise durch das Unvermögen der Glucose, in die Zellen einzudringen, zusätzlich aber auch durch ungenügende Verfügbarkeit des für diese Synthese erforderlichen L-Glutamins (106) bedingt. Die direkte Oxydation der Glucose zu Glucuronsäure, die wahrscheinlich im Sinne eines Überlaufmechanismus wirkt, ist gesteigert (107).

Ein wichtiger mittelbarer Effekt des durch die Hemmung der Kohlenhydratoxydation bedingten Ausfalls an Energie ist in der Einschränkung der Eiweißsynthese im diabetischen Organismus zu erblicken. Die Synthese von Peptiden und Proteinen aus Aminosäuren ist ein energieerfordernder Prozeß, der durch Kohlenhydratverbrennung unterhalten werden muß. Daher ist bei menschlichem und experimentellem Diabetes der Aufbau von Eiweiß aus Aminosäuren verringert (108, 109), was zur Anstauung freier Aminosäuren im Blutplasma führt (110). Die verminderte Eiweißbildung trägt zur Entstehung der Eiweißverluste und der negativen N-Bilanz bei (111). Auch die Synthese von Glutathion aus Glycin ist bei Diabetes gestört (112). Insulin besitzigende Defekte und wirkt ersparend auf Grund seines Vermögens, Glucose als Energiequelle in das Zellinnere, den Ort der Kohlenhydratoxydation, einzuschleusen und damit den Energiebedarf für die Peptid- und Eiweißsynthese sicherzustellen. Allerdings ist die durch das Versagen der Glucoseoxydation (Insulinmangel) hervorgerufene Einschränkung der Eiweißsynthese in ihren Folgen schwer zu differenzieren von den Auswirkungen der interrenal bedingten Steigerung des Eiweißzerfalls (S 264).

frage, ob Kohlenhydrate aus Fettsäuren gebildet werden können, ist heute gegenstandslos geworden, seitdem die Isotopentechnik die Verfolgung radioaktiver Fettsäuremoleküle im diabetischen Organismus gestattet und gezeigt hat, daß ein Umbau von Fettsäuren in Glucose zwar möglich ist, aber normalerweise ausschließlich über den Citronensäurecyclus, also durch Kondensation der beim Fettsäureabbau entstehenden C_2 Reste (des aktiven Acetates) mit Oxallessigsäure erfolgt (134), und daß daher im günstigsten Falle zwei der sechs C Atome eines Glucosemoleküls aus Fettsäuren hervorgehen können. Dieser Weg kann offenbar bei Diabetes wegen der hier vorhandenen Einschränkung des Citronensäurecyclus keine allzu große Rolle spielen. Doch besteht daneben die Möglichkeit, daß ein Teil der Fettsäuren im diabetischen Organismus über Acetessigsäure und Aceton in Brenztraubensäure und weiter über die Umkehr des Glykolyseweges unter Umgehung des Citronensäurecyclus in Zucker umgewandelt wird, die Bildung von Brenztraubensäure aus Aceton (über Propandiol 1-phosphat) in der Säugetierleber ist durch Isotopenversuche sichergestellt (135, 136). Die er Weg der Zuckerbildung aus Fettsäuren scheint im diabetischen Organismus eine um größere Bedeutung zu haben, da hier die Umkehr des Glykolyseweges (Bildung von Glucose aus Brenztraubensäure) gegenüber der Norm stark in den Vordergrund tritt (S 234), und jede Einschleusung niederer Abbauprodukte der E M Reaktionskette aus Seitenwegen des Stoffwechsels, die mit einer Erhöhung der stationären Konzentration verknüpft ist (z B die Bildung von Brenztraubensäure aus Aceton) die Tendenz zur Zuckerneubildung durch Glykolyseumkehr auf Grund des Massenwirkungsgesetzes verstärken muß. Die Daten, die sich aus Versuchen über den Einbau von C Atomen radioaktiv markierter Palmitinsäure in die Harnglucose diabetischer Hunde ergeben (137), stehen mit dieser Auffassung nicht im Widerspruch. Mit dem Nachweis einer Zuckerbildung aus Fettsäuren via Aceton wurden alte Gedankengänge von GEELMUYDEN eine späte Bestätigung finden.

Stoffwechsel der Fructose im Diabetes

Die ständig wachsende Aufmerksamkeit, welche die Fructose in der Diabetes therapie findet, macht es notwendig, das Schicksal dieses Zuckers im diabetischen Organismus zu verfolgen und mit dem der Glucose zu vergleichen. Der zellvertraute Charakter der Fructose geht daraus hervor, daß sie in Form von Fructose-6-phosphat und Fructose 1,6-diphosphat (S 224) ein obligates Zwischenprodukt des Glucose abbaues ist. Freie Fructose findet sich innerhalb des tierischen Organismus allerdings nur in der Samenflüssigkeit, in der Prostata, im Fruchtwasser und im totalen Blut als Produkt einer Synthese, die in den Samenblasen und in der Placenta auf Kosten des Blutzuckers stattfindet, aber schon die Tatsache, daß bei Diabetes der Fructosegehalt der Samenflüssigkeit proportional dem Blutzuckerniveau erhöht ist und durch Insulingaben schlagartig normalisiert wird (138) deutet auf enge Beziehungen zwischen Spermafructose und Blutglucose hin und zeigt, daß die Fructose am diabetischen Stoffwechselgeschehen teilnimmt. Diese Tatsache scheint zunächst nur geringe Bedeutung zu haben, da das Vorkommen freier Fructose auf wenige spezialisierte Gewebe und deren Secrete beschränkt ist und die außerhalb dieser Fundorte vorkommenden Phosphorsaureester der Fructose im Gegensatz zu denen der Glucose niemals in freie Fructose umgewandelt werden können. Das Verhalten der Fructose im diabetischen Organismus gewinnt jedoch dadurch an Interesse, daß dieser der Glucose nahverwandte und epimere Zucker vom Diabetiker im Gegensatz zu Glucose mehr oder weniger vollständig verwertet wird und daher als ein auch bei Diabetes energie

Ausschaltung katalytisch wirksamer SH Gruppen steht in enger Beziehung zu dem Befund (S 222) daß bei Diabetes stets eine Erhöhung des $\frac{DPN^+}{DPNH}$ Quotienten und eine Verschiebung des Redoxpotentials in positiver Richtung nachweisbar ist. Der in diesen Veränderungen zum Ausdruck kommende durch die Stockung des Glucoseabbaues bedingte Mangel an Hydrierungswasserstoff der sich unmittelbar in der Umschaltung von der Fettsäure zur Aceton- und Cholesterinsynthese auswirkt, kann also dadurch, daß er sekundär die Funktionen der am Kohlenhydratumsatz beteiligten Mercaptoenzyme lähmt, zu einem bedrohlichen Circulus vitiosus im diabetischen Stoffwechselgeschehen führen.

Die Frage, in welchem Umfang bei Diabetes auch innerhalb des direkten oxydativen Abbauges (D H Cyclus) enzymatische Blocks existieren, läßt sich bisher nur für die beiden ersten Stufen dieses Weges, die Bildung der 6-Phosphogluconsäure und des Ribulose 5-phosphates, in bejahendem Sinne beantworten (S 227). Damit hängt offenbar die schon erwähnte Tatsache zusammen, daß der D H Abbaumodus im diabetischen Kohlenhydratstoffwechsel gegenüber dem Abbaue nach EMERSON-MEYERHOF-KREBS von vornherein zurücktritt. Auch ein weiterer Umbauweg des Glucose 6-phosphates, der in einem Nebenschluß des Kohlenhydratstoffwechsels liegt, nämlich die *Aminierung der Glucose* zu den in Polysaccharidform gebundenen Aminosuckern Glucosamin und Chondrosamin, ist bei Diabetes weitgehend gesperrt (105). Isotopenversuche ergaben, daß im diabetischen Organismus die Bildung und Erneuerung der Mucopolysaccharide um 50–70% verringert ist; eine Tatsache, die wesentlich zur Erklärung der Resistenzschwäche von Haut und Bindegewebe des Diabetikers (Neigung zu Infektionen und Gangrän) beitragen kann. Die Hemmung der Aminosuckerbildung beim Diabetiker ist teilweise durch das Unvermögen der Glucose, in die Zellen einzudringen, zusätzlich aber auch durch ungenügende Verfügbarkeit des für diese Synthese erforderlichen L-Glutamins (106) bedingt. Die direkte Oxydation der Glucose zu Glucuronsäure, die wahrscheinlich im Sinne eines Überlaufmechanismus wirkt, ist gesteigert (107).

Aminosäuren ist ein energieerfordernder Prozeß, der durch Kohlenhydratverbrennung unterhalten werden muß. Daher ist bei menschlichem und experimentellem Diabetes der Aufbau von Eiweiß aus Aminosäuren verringert (108–109), was zur Anstauung freier Aminosäuren im Blutplasma führt (110). Die verminderte Eiweißbildung trägt zur Entstehung der Eiweißverluste und der negativen N-Bilanz bei (111). Auch die Synthese von Glutathion aus Glycin ist bei Diabetes gestört (112). Insulin beseitigt diese Defekte und wirkt eiweißsparend auf Grund seines Vermögens, Glucose als Energiequelle in das Zellinnere, den Ort der Kohlenhydratoxydation, einzuschleusen und damit den Energiebedarf für die Peptid- und Eiweißsynthese sicherzustellen. Allerdings ist die direkte Oxydation der Glucose zu Glucuronsäure bei Diabetes gesteigert.

sehen Leber zusammen Die Zunahme des Muskelglykogens nach Fructosegaben kommt wahrscheinlich mittelbar dadurch zustande, daß Fructose in der Leber zuerst in Glucose übergeht die dann in der Muskulatur zu Glykogen aufgebaut wird (153) Die Fructoseoxydation zu CO_2 ist in der diabetischen Leber keineswegs normal sondern um etwa ein Drittel herabgesetzt unter Bedingungen die eine Verringerung der Glucoseoxydation um mehr als zwei Drittel bewirken (119)

Tab 53 Stoffwechsel der Fructose in Leberschnitten normaler und diabetischer Ratten (119)

A Medium Fructose (30 mM/l) B Medium Glucose + Fructose (je 15 mM/l) Ergebnisse in $\mu\text{M/g}$ Leber in 90 min

	Fructose aufnahme	Glykogen	Glucose	CO_2	Lactat
		aus Fructose			
A {	normal	35.5	56	17	49
	diabetisch	8.5	75		24
B {	normal	18.3	31	13	
	diabetisch	2.5	69	7.3	

Die biochemischen Daten, die das Verhalten der Fructose im diabetischen Organismus kennzeichnen besagen daß der Stoffwechsel der Fructose andere Wege geht als der der Glucose Während diese (in Gegenwart von Insulin) in allen Organen nach den gleichen Prinzipien, nämlich den Mechanismen des E M und des D H Abbaues umgesetzt wird und nur der relative Anteil beider Wege am Glucoseumsatz variiert unterliegt die Fructose in Leber und Muskulatur einem völlig verschiedenen Schicksal In der Leber wird die Fructose über Fructose 1-phosphat durch das Enzym Phosphorfructaldolase in Dioxycetonphosphat und D-Glycerinaldehyd gespalten der entweder über Glycerinsäure in Brenztraubensäure übergehen oder durch das phosphorylierende Enzym Triokinase in Glycerinaldehydphosphat umgewandelt werden kann, beide Triosephosphatmoleküle gehen dann in den E M-Cyclus in Richtung Abbau oder Synthese zu Glucose 6-phosphat ein (154-155) Auf diesem Wege werden in der Leber große Fructosemengen unabhängig vom Insulin also auch bei

sehr langsam und zum mindesten teilweise in Abhängigkeit vom Insulin (156-157) so daß bei Diabetes die Fructoseverwertung praktisch nur in der Leber vor sich geht Abweichend setzt der Muskel die Fructose derart um daß dieser Zucker entweder in Fructose 6-phosphat und weiter direkt in Glucose 6-phosphat übergeht oder aber in geringerem Umfang über Fructose 1-phosphat in Fructose 1,6-diphosphat verwandelt wird beide Wege münden ebenfalls in den E M-Cyclus ein ohne daß wie in der Leber eine intermediäre Spaltung der Fructose in Triosen erfolgt (153)

Von praktischer Bedeutung ist die Tatsache daß der als wertvolles Ersatzkohlenhydrat seit 1923 (THANNHAUSER) in der Diabetestherapie verwendete Sorbit in der Säugetierleber durch Dehydrierung in Fructose umgewandelt wird und als solche im zuckerkranken Organismus verwertet werden kann (153-158-159)

Tab 51 Glucosestoffwechsel am Hund ausgewertet mit Hilfe von Glucose 1 ¹⁴C
(nach FELLER CHAIKOFF STRISOWER und SEARLE)

Hund 6-7 kg	Glucose 1 Pool g	Oxydations- geschwindigkeit CO ₂ -Bildung aus Glucose g Std	Umsatzzeit des Glucose Pools Std	Umsatzgeschwindigkeit des Glucose-Pools		Aus Glucose stammender Anteil des aus- geschiedenen CO ₂ %
				g Std	davon zu CO ₂ oxydiert %	
Normal	3-4	17-23	12-17	23	80-95	50-0
Pancreasdiabetisch	1-21	05-08	4-5	3-4	20	10-20
Pancreasdiabetisch u Insulin	5-6	15-20	15-20	3-4	50	45

1) Pool = Vorrat an Körperglucose der sich im Gleichgewicht mit dem Blutzucker befindet

Zelle hemmt den intracellulären Glucoseabbau und ruft eine dem Insulinmangel entsprechende Situation hervor indem er die Wirkung des Insulins auf die Zucker oxydation blockiert (114) er bewirkt also alle die für den diabetischen Stoffwechsel typischen Störungen der Glucoseverwertung Trotzdem bildet sich unter Deoxyglucose kein Diabetes mit Hyperglykämie und Glucosurie heraus Dies deutet darauf hin daß in der Ätiologie des menschlichen und experimentellen Diabetes noch ein weiterer Stoffwechseldesekt von Bedeutung sein muß der zusammen mit der Zuckerverwertungsstörung das Manifestwerden des Diabetes bewirkt Dies ist das Syndrom der vermehrten Zuckerneubildung

Die Steigerung der Glucoseproduktion welche die durch Abbaubremmung bedingte Anstauung von Glucose beim Diabetes noch weiter verstärkt wird aus verschiedenen Stoffwechselquellen gespeist Der erste an der Glucoseüberproduktion im zucker kranken Organismus maßgeblich beteiligte Prozeß ist die Aktivierung (oder Ent hemmung?) des in der Leber enthaltenen Enzyms Glucose 6 phosphatase das aus Glucose 6 phosphat freie Glucose bildet und dessen Leistung daher den unmittel baren Mechanismus der Blutzuckerbildung darstellt (115) Unter normalen Um standen ist die Aktivität dieses Enzyms nur gering und den jeweiligen Energie bedürfnissen der Peripherie genau angepaßt offenbar ist im Normalzustand die Wirkung der Glucose 6 phosphatase durch einen physiologischen Hemmstoff teil weise maskiert (116) Im diabetischen Organismus und bei protrahiertem Hunger der einen in vieler Hinsicht diabetesähnlichen Zustand hervorruft ist die Aktivität dieses Enzyms in der Leber bis auf das Zweifache bis Dreifache gesteigert (117) Diese Überfunk tion eines Enzyms das aus Glucose 6 phosphat freie Glucose bildet konnte eine ver minderte Hexokinaseaktivität wie sie von dem Arbeitskreis um CORI (S 245) postu liert wurde vortauschen denn der von der Glucose 6 phosphatase katalysierte Vor gang ist die Umkehr der Hexokinasereaktion und führt zu dem gleichen Stoffwechsel resultat das eine Hemmung der Hexokinase zur Folge haben würde Die Aktivierung der Glucose-6 phosphatase bei Diabetes ist ein gut gesichertes Beispiel für den steu ernden Einfluß von Hormonen auf Enzyme sie kommt zustande entweder durch einen Mangel an Insulin welches hemmend auf das Enzym wirkt (116) oder durch einen Überschuß an Cortison das die Aktivität des Enzyms verstärkt (118) Die Steigerung der Wirkung der Glucose 6 phosphatase in der diabetischen Leber ist ein pathophysiologisch sehr bedeutsamer Tatbestand Er verlegt einen wesentlichen Teil der diabetischen Stoffwechselstörung in die Leber als das (neben der Niere) einzige Organ in dem das genannte Enzym vorkommt und stellt damit ein wichtiges Argu

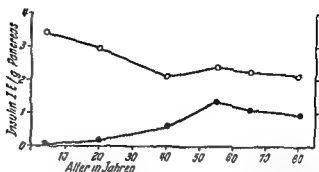


Abb. 58 Insulingehalt des Pancreas bei Stoffwechselgesunden (○) und Diabetikern (*) in Abhängigkeit vom Lebensalter (nach WRENSHALL, BOGOCH und RITCHIE)

Physiologie des Insulins

Die Entdeckung der therapeutischen Wirksamkeit des in den Langerhansschen Inseln des Pancreas gebildeten Hormons Insulin bei menschlichem Diabetes durch BANTING und BEST (1921) stellte den Insulinmangel in den Vordergrund der Diabetes-Ätiologie und bestimmte damit auf viele Jahre die Richtung der klinischen und theoretischen Forschung, um so mehr als auch die wichtigen Formen des experimentellen Diabetes, der Pancreasdiabetes (MINKOWSKI 1899) und der Alloxandibetes (DUNN, SHEERMAN, McLEITCHIE 1943), sich auf einen Ausfall der Insulinwirkung beziehen ließen, der im ersten Fall durch die Pancreasentfernung im andern durch die Zerstörung der insulinproduzierenden B Zellen des Inselapparats bedingt ist. Wenn auch später auf Grund der Entdeckung des günstigen Einflusses der Hypophysectomie auf den Diabetes das Konzept der Insulinmangeltheorie des Diabetes modifiziert werden mußte, so hat doch die Feststellung, daß der Ausfall des Insulins im Zentrum aller endokrinen Fehlsteuerungen im diabetischen Organismus steht, bis heute ihre Gültigkeit nicht verloren. Ja sogar erst in jüngster Zeit ist die mittels der Isotopenforschung möglich gewordene Erforschung der Rolle des Insulins im Stoffwechselgeschehen und daher zwei Voraussetzungen notwendig, einmal die Kenntnis der physiologischen Wirkungen dieses Hormons, und zweitens die der möglichen Ursachen für seinen Funktionsausfall im diabetischen Organismus.

Das einfachste Kennzeichen der Insulinwirkung bei jedem Wirbeltier, die Hypoglykämie, ist im wesentlichen die Resultante einer Reihe paralleler, am Traubenzucker angreifender Stoffwechselvorgänge, die man unter dem Begriff der Glucoseverwertung zusammenfaßt, und die unter der Insulinwirkung in beschleunigtem Tempo, also pro Zeiteinheit in vergrößertem Umfang ablaufen. Diese Steigerung der Glucoseverwertung durch Insulin ist, wie Versuche am ganzen Tier (160, 161) an isolierten Organen (162—164) und an Gewebsschnitten (113, 188) gezeigt haben, sowohl an der Leber als auch an den extrahepatischen Organen, speziell der Muskulatur, nachweisbar und kommt am Ganztier in einer erheblichen Verringerung des extracellulären Glucose Pools und der Glucose Umsatzzeit („turnover time“) bei gleichbleibendem „glucose space“ (Raum, über den sich die Glucose im Körper verteilt) zum Ausdruck (61b). Daß entgegen der Auffassung der Gruppe von HASTINGS (165, 189) die Leber unmittelbar an dem Vorgang des Anstiegs der Zuckeraufnahme und der Fettverbrennung nach Insulin beteiligt ist, kann kaum bezweifelt werden (160, 166) (vgl. S. 243), es allerdings nach Insulin die Zuckeraufnahme wie BOUCKAERT und DE DUVE (167) an

Tab 51 *Glucosestoffwechsel am Hund, ausgewertet mit Hilfe von Glucose 1 ¹⁴C*
(nach FELLER CHAIKOFF SYRISOWER UND SEARLE)

Hund 6-7 kg	(Glucose 100%)					
	g	g/Std	Std		%	%
Normal	3-6	17-23	12-17	23	80-95	50-70
Pancreasdiabetisch	12-21	05-08	4-5	3-4	20	10-20
Pancreasdiabetisch u Insulin	5-6	15-20	15-20	3-4	50	45

1) Pool = Vorrat an Körperglucose der sich im Gleichgewicht mit dem Blutzucker befindet

Zelle, hemmt den intracellulären Glucoseabbau und ruft eine dem Insulinmangel entsprechende Situation hervor, indem er die Wirkung des Insulins auf die Zucker oxydation blockiert (114), er bewirkt also alle die für den diabetischen Stoffwechsel typischen Störungen der Glucoseverwertung. Trotzdem bildet sich unter Deoxyglucose kein Diabetes mit Hyperglykämie und Glucosurie heraus. Dies deutet darauf hin, daß in der Ätiologie des menschlichen und experimentellen Diabetes noch ein weiterer Stoffwechseldefekt von Bedeutung sein muß, der zusammen mit der Zuckerverwertungstörung das Manifestwerden des Diabetes bewirkt. Dies ist das Syndrom der vermehrten Zuckerneubildung.

Die Steigerung der Glucoseproduktion, welche die durch Abbaubremmung bedingte Anstauung von Glucose beim Diabetes noch weiter verstärkt, wird aus verschiedenen Stoffwechselquellen gespeist. Der erste an der Glucoseüberproduktion im zuckerkranken Organismus maßgeblich beteiligte Prozeß ist die Aktivierung (oder Enthemmung?) des in der Leber enthaltenen Enzyms Glucose 6 phosphatase, das aus Glucose 6 phosphat freie Glucose bildet, und dessen Leistung daher den unmittelbaren Mechanismus der Blutzuckerbildung darstellt (115). Unter normalen Umständen ist die Aktivität dieses Enzyms nur gering und den jeweiligen Energiebedürfnissen der Peripherie genau angepaßt, offenbar ist im Normalzustand die Wirkung der Glucose 6 phosphatase durch einen physiologischen Hemmstoff teilweise maskiert (116). Im diabetischen Organismus und bei protrahiertem Hunger, der einen in vieler Hinsicht diabetisähnlichen Zustand hervorruft, ist die Aktivität dieses Enzyms in der Leber bis auf das Zwei- bis Dreifache gesteigert (117). Diese Überfunktion eines Enzyms, das aus Glucose 6 phosphat freie Glucose bildet, könnte eine verminderte Hexokinaseaktivität, wie sie von dem Arbeitskreis um Coats (S. 245) postuliert wurde, vortauschen, denn der von der Glucose 6 phosphatase katalysierte Vorgang ist die Umkehr der Hexokinasereaktion und führt zu dem gleichen Stoffwechselresultat, das eine Hemmung der Hexokinase zur Folge haben würde. Die Aktivierung der Glucose 6 phosphatase bei Diabetes ist ein gut gesichertes Beispiel für den steuernden Einfluß von Hormonen auf Enzyme, wie kommt zustande entweder durch einen Mangel an Insulin, welches hemmend auf das Enzym wirkt (116), oder durch einen Überschuß an Cortison, das die Aktivität des Enzyms verstärkt (118). Die Steigerung der Wirkung der Glucose 6 phosphatase in der diabetischen Leber ist ein pathophysiologisch sehr bedeutsamer Tatbestand. Er verlegt einen wesentlichen Teil der diabetischen Stoffwechselstörung in die Leber als das (neben der Niere) einzige Organ, in dem das genannte Enzym vorkommt, und stellt damit ein wichtiges Argument

normalen und noch mehr beim Diabetiker die *Glucoseabgabe aus der Leber* drosselt (175, 176) und so den Betrag des *circulierenden Blutzuckers unmittelbar herabsetzt*. Dieser Effekt ist zum mindesten teilweise erklärbar durch die insulinbedingte Umschaltung des Kohlenhydratumsatzes in der Leber von der Blutzuckerbildung in Richtung vermehrten Zuckerabbaues, doch scheint daneben noch eine spezifische Insulinwirkung im Spiel zu sein, die in der Hemmung des Enzyms Glucose 6 phosphatase (S 235) besteht (117, 189, 190), wobei diese Hemmung möglicherweise in direkt durch Unterdrückung der aktivierenden Wirkung insulinantagonistischer Hormone (Cortison, S 263) bedingt ist.

Da die durch Insulin bewirkte Zunahme des Zuckerschwundes im isolierten Muskel und am ganzen Tier von keiner wesentlichen Vermehrung des Sauerstoffverbrauches begleitet ist (162, 163, 171), und das unter Insulin neugebildete Glykogen nur einem geringen Teil der verschwundenen Glucose entspricht, kann kein Zweifel daran bestehen, daß die im insulinbehandelten Tier oder Menschen vermehrt umgesetzte Glucose noch auf anderen Wegen als durch Glykogenbildung und Oxydation verwertet wird, und zwar mittels eines reduktiven Mechanismus, der einer Erhöhung des O_2 Bedarfes entgegenwirkt. Dieser Weg kommt in der *Intensivierung der Fettbildung aus Kohlenhydrat durch Insulin* zum Ausdruck, einem Vorgang, dessen große

setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Einmal aus einer Anregung des Umbaus von Glucose in Fett im Rahmen einer allgemeinen Steigerung des Glucoseumsatzes (194) auf der Basis vermehrten Eindringens von Glucose in die Zelle (S 245), und zweitens einer vermehrten Fettsäurebildung aus den Endprodukten des glykolytischen Zuckerabbaues (Pyruvat, Lactat, Acetat) in der Leber *in vivo* (65, 195) und *in vitro* (196, 197), was darauf hinweist, daß dem Insulin noch ein zweiter Angriffspunkt am „aktiven Acetat“ (70, 198, S 230) zukommt. In diesem Falle handelt es sich um die echte Aktivierung eines energieerfordernden Prozesses, der nur ablaufen kann, wenn die benötigte Energie durch parallel verlaufende Oxydation von Glucose bereit gestellt wird, so erklärt sich, daß die Fettsäuresynthese aus Acetat, Lactat, Pyruvat durch Insulin nur dann gesteigert wird, wenn infolge kohlenhydratreicher Vorernährung die Leber einen hohen Glykogengehalt aufweist (199), oder das Nährmedium der Leberschnitte neben Insulin auch Glucose enthält.

Das unter Insulin beschleunigte Verschwinden von Glucose aus Leber und extrahepatischen Geweben ist weiterhin verknüpft mit *synthetischen Vorgängen auf dem Gebiet der Peptide und Eiweißkörper*. Insulin vermindert den Aminosäuregehalt des Blutes beim normalen leber- und nierenlosen Tier (200, 201, 202), und zwar im wesentlichen dadurch, daß es den Einbau von Aminosäuren in Peptidbindungen (z B von Glutathion, Leber- und Muskelerweiß) vermehrt (112, 203—205). Es verhindert gleichzeitig Aminosäuren- und Stickstoffverluste im Harn und wirkt dadurch eiweißsparend. Die unter Insulinwirkung aus dem Blut verschwindenden Aminosäuren stehen untereinander im gleichen Mengenverhältnis wie die der neugebildeten Muskelproteine (206), was für eine unmittelbare Anregung der Synthese von Muskelerweiß aus den Aminosäuren des Blutes durch Insulin spricht. In eindrucksvollen Versuchen haben SALTER und BEST (207) gezeigt, daß Insulin auf der Grundlage dieser den Eiweißansatz fördernden Wirkung als „Wachstumshormon“ wirkt und Gewichtszunahmen des jugendlichen Organismus und einzelner Organe hervorruft. Auch diese Effekte sind, ebenso wie die Steigerung der Lipogenese durch Insulin, insofern als

Befunde wurden am Ganztier erhoben (121). Es handelt sich hier um einen für die Aufrechterhaltung der Energieversorgung im diabetischen Organismus unentbehrlichen Prozeß der Herbeistellung des Blutzuckers und damit der Steigerung des gedrosselten Substratdurchsatzes in der Reaktionskette des Zuckerabbaues nach EMBDEN MEYERHOF KREBS (S. 224).

Wenn diese Synthese möglich ist (diese ist wie oben) wirkt sich die Glykoneogenese nicht in einer Glykogenvermehrung in der Leber aus und der relativ hohe Leberglykogengehalt alloxandiatetischer Tiere, der besonders im Hungerzustand gegenüber der Glykogenarmut normaler Lebern auffällig ist (Tab. 50), muß auf die intensive Steigerung der glykoneogenetischen Prozesse im Diabetes zurückgeführt werden (113, 122, 123, 124), die ihrerseits durch eine Mehrsecretion von Glykosteroiden der NNR bedingt ist (S. 261). Durch Adrenal- oder Hypophysenektomie (Ausschaltung des ACTH) kann sie beseitigt werden (120, 125). Die echte Glykoneogenese kommt im wesentlichen durch Umbau von Eiweiß (Aminosäuren) in Zucker zustande und ist daher von Eiweißzerfall und negativer Stickstoffbilanz begleitet. Symptomen, die beim menschlichen ebenso wie beim experimentellen Diabetes nachweisbar sind (126, 127, 128). Substrate der Glykoneogenese sind die sogenannten glykoplasmatischen im normalen Organismus Glykogen im diabetischen Extraglukose bildenden Aminosäuren, die mittels desaminierender oder transaminierender Enzyme in Zwischenprodukte des Kohlenhydratabbaues nach EMBDEN MEYERHOF KREBS und weiter rückläufig aus den auf S. 221 angegebenen Ursachen in Glucose umgewandelt werden (Tab. 52). Die Transaminaseaktivität der diabetischen Leber ist dementsprechend gegenüber der Norm erhöht (129). Der bei der Glykoneogenese aus Eiweiß anfallende Stickstoff wird als Harnstoff ausgeschieden. Eine besondere Situation liegt beim Glycin vor, das nicht nur selbst in Leberglykogen bzw. in Extraglukose übergehen kann (130), sondern auch indirekt die NNR zu einer allgemeinen Intensivierung der glykoneogenetischen Prozesse anregt (131, 132, 133).

Tab. 52. Die glykoplasmatischen Aminosäuren

Aminosäuren	Zwischenstufen beim Übergang in Kohlenhydrate
Glycin	Glykolaldehyd(?) → Serin → Brenztraubensäure
Alanin	Brenztraubensäure
Serin	Propionsäure → Brenztraubensäure
Valin	aktives Acetat + Brenztraubensäure
Isoleucin	Homoserin → α-Ketobuttersäure
Methionin	Glycin + aktives Acetat
Threonin	Oxaloesigsäure
Asparaginsäure	α-Ketoglutarinsäure
Glutaminsäure	→ Glutaminsäure → α-Ketoglutarinsäure
Prolin, Histidin, Lysin	Brenztraubensäure
Arginin (über Ornithin)	
Cyst(e)in	

Quantitativ weniger bedeutsam ist der Beitrag, den das Fett zur Glykoneogenese leisten hat. Bei der Beurteilung dieser Frage muß der Glycerinanteil der Fette gesondert betrachtet werden, da das Glycerin selbst ein Kohlenhydratderivat ist und bei Diabetes in gleichem Umfang wie beim normalen Individuum in Glucose übergeht (S. 229). Weitaus komplexer ist das Problem des Überganges von Fettsäuren in

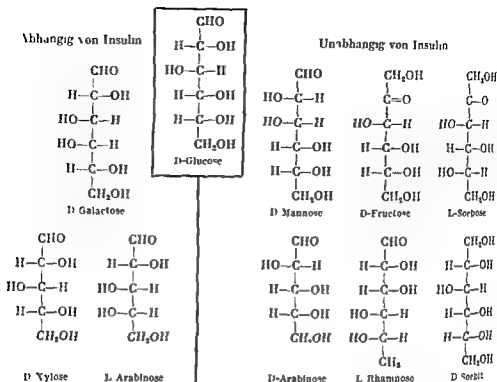


Abb. 59 Beziehungen zwischen der Konstitution der Monosaccharide und der Beeinflussbarkeit ihres Stoffwechsels durch Insulin (nach LEVINE und GOLDSTEIN)

tat der Insulinwirkung von einzelnen Nachuntersuchern etwas abweichende Befunde erhoben werden, die auf Unterschiede des Transportmechanismus in den einzelnen Organen bei verschiedenen Tierarten hindeuten, so kann doch kein Zweifel daran bestehen, daß Insulin den Glucose- (und Galactose) eintritt ins Zellinnere selektiv aktiviert, und daß dieser Transporteffekt die Grundlage für die meisten der oben beschriebenen Einzelwirkungen des Insulins darstellt. Auch die Wachstumsförderung durch Insulin (S. 244) ist offenbar durch diesen Membraneffekt bedingt, die Beschleunigung der Mitoserate durch Insulin ist abhängig von dem Eintritt der Glucose in die Zelle, während Fructose ohne Einfluß auf den Insulineffekt ist (236). Die unter Insulin vermehrte Einschleusung von Glucose verbessert also die Energieproduktion zum Zwecke der Mitose und Zellvermehrung (237). Wie dieser Transportmechanismus letzten Endes zustande kommt, ist noch ungeklärt. Schon auf Seite 229 wurde dargelegt, daß in Leber und Niere ein Enzym Mutarotase vorkommt, welches genau den gleichen Zucker, deren Membrandurchtritt durch das Insulin gefordert wird, in eine bevorzugt transportierbare Gleichgewichtsform umwandelt (60), möglicherweise greift Insulin aktivierend in die Wirkung dieses Enzyms ein. Auf jeden Fall ist der Schleusenmechanismus, der den meisten Insulinwirkungen zugrunde liegt, verknüpft

fund normaler P/O Werte in Lebermitochondrien alloxandiatetischer Kaninchen (242) spricht schon deswegen nicht gegen die Möglichkeit von Veränderungen des P/O Quotienten im Gesamtcytoplasma bei Diabetes, weil das Enzymsystem des Dickens

spendendes „Ersatzkohlenhydrat“ Eingang in die Therapie gefunden hat (Als epimer werden isomere Monosaccharide bezeichnet, die sich in schwach alkalischer Lösung über eine gemeinsame Dienolform spontan ineinander umwandeln) Dies deutet darauf hin daß die Fructose einem vom Glucoseumsatz verschiedenen, insulinunabhängigen Abbaumodus im tierischen und menschlichen Organismus unterliegt Es hat sich gezeigt, daß der *Stoffwechsel der Fructose in doppelter Weise von dem der Glucose abweicht einmal in seinem Verhalten gegenüber Insulin und weiterhin in der Enzymgarnitur seiner Reaktionskette*

Während Glucose die Membran der kohlenhydratverarbeitenden Zellen von außen her in Abwesenheit von Insulin nicht zu durchdringen vermag und daher nur in dessen Gegenwart als Brennstoffmaterial und Energiespender der Zelle fungieren kann, ist der Vorgang des Eindringens von Fructose aus dem extracellulären Raum ins Zellinnere zum mindesten im Zentralorgan des Fructosestoffwechsels der Leber nicht von der Mitwirkung des Insulins abhängig (139) findet also auch bei menschlichem und Alloxandibabetes in vollem Umfang und mit dem Resultat weitgehender Verwertung der aufgenommenen Fructose statt (140 141 142)

Allerdings wurde die Insulinunabhängigkeit der Fructoseverwertung anfangs darauf zurückgeführt daß die Fructose angeblich von einer im Gegensatz zur Hexokinase insulinunempfindlichen Fructokinase phosphoryliert werde (140—142 143 144) jedoch hat der Nachweis daß das Insulin nicht an den phosphorylierenden Kinasen, sondern am Zuckertransport durch die Membran angreift Anlaß dazu gegeben die Phosphorylierungstheorie der bevorzugten Fructoseverwertung zugunsten der Membrantheorie aufzugeben (61a 139) Tatsächlich enthält die Fructose nicht die Atomgruppierung die die Voraussetzung für eine Beeinflussbarkeit ihres Eintritts in die Zelle durch Insulin bilden würde (S 245)

Die gute Verwertbarkeit der Fructose beim Diabetiker die schon den älteren Klinikern (KILZ 1874 MINKOWSKI 1893 VON NOORDEN 1917) bekannt war äußert sich in einer Reihe von biochemischen Phänomenen die den Stoffwechsel der Fructose klar von dem der Glucose abgrenzen Während Glucosegaben bei Diabetes infolge der Abbauehemmung der Glucose den Pyruvatspiegel des Blutes kaum verändern steigert Fructose diesen beim Normalen und besonders beim Diabetiker erheblich, Fructose verschwindet aus dem Blut des Gesunden und des Zuckerkranken gleich schnell und liefert gleich viel Citronensäure (146) Selbst bei schwerer diabetischer Acidose wird Fructose umgesetzt und wirkt hier ausgesprochen antiketogen (S 231) (147 148) was auf einen Umsatz dieses Zuckers im Citronensäurecyclus hinweist doch muß hier die mit der Schwere des Diabetes zunehmende Umwandlung von Fructose in Glucose die in der Darmwand wie in der Leber vor sich geht (119 145) als ein den Insulinbedarf erhöhender Störfaktor in Rechnung gestellt werden (149 150) so daß die therapeutische Verwendung von Fructose im diabetischen Praecoma und Coma mit Vorsicht zu handhaben ist Daß Fructose in vivo bei Mensch und Säugetier über Glucose-6-phosphat in Leberglykogen umgewandelt wird und schneller und vollständiger Leberglykogen bildet als Glucose ist bekannt und auch in vitro an Leberschnitten bestätigt worden (119 151 152) Bei Diabetes ist die Glykogenbildung aus

oder kaum auf Insulin an, sind also durch eine mehr oder weniger deutliche *Insulinresistenz* gekennzeichnet

Der erstgenannte *insulinempfindliche* Diabetestyp („labiler“ oder Insulinmangel diabetes) ist diejenige Form der Zuckerkrankheit, die vor allem in jüngeren Lebensjahren und bei mageren Individuen beobachtet wird. Die Ursachen der mangelnden Insulinaktivität können sehr verschiedenartig sein. Am häufigsten ist wohl eine funktionelle, morphologisch nicht regelmäßig faßbare Minderwertigkeit des insulinproduzierenden β Zellapparates der Pankreasinseln. Der Insulingehalt des Inselgewebes ist im jugendlichen Alter ohnehin niedriger als im höheren, er steigt proportional dem Logarithmus der Lebensdauer in Tagen (256, 257), wobei gleichzeitig die Mengenrelation zwischen β Zellen und α -Zellen zunimmt. Umgekehrt verringert sich die Insulinkonzentration der gesamten Pankreasdrüse mit zunehmendem Alter, da der exokrine Drüsenanteil sich stärker vergrößert als der endokrine. In der Pankreasdrüse des Diabetikers ist die Insulinkonzentration signifikant herabgesetzt, und zwar auf 3—5% der Norm beim jugendlichen Diabetiker (bis zum 20. Lebensjahr) auf etwa 50—60% der Norm beim älteren (vom 50. Jahr an) (Abb. 58). Beim jugendlichen Diabetiker mit extrem niedrigen Insulinwerten sind die β Zellen der Inseln weitgehend verschwunden, während sie beim Altersdiabetes keine Verminderung der Zahl erkennen lassen. Daraus ergibt sich, daß offenbar nur der im Entwicklungsalter einsetzende Diabetes (juvener Diabetes, „growth onset diabetes“) dem reinen Insulinmangeltyp angehört, während die beim Diabetes des Erwachsenen („maturity onset diabetes“) nachweisbaren Insulinmangelsymptome vorwiegend durch das Überwiegen gegenregulatorischer, die Insulinwirkung ausschaltend hormonaler Einflüsse bedingt sind (S. 261).

Während dem juvenilen Diabetes meist eine Verminderung der Insulinproduktion infolge Rückbildung der β -Zellen unmittelbar zugrunde liegt, kann eine Insulinmangelsituation auch indirekt durch vermehrte Zerstörung des Insulins innerhalb des Organismus ausgelöst werden. Das vom Gewebe aufgenommene und dort durch eine spezifische Bindung verankerte Insulin wird schon normalerweise durch eigene Fermente (Insulinasen) abgebaut, die sich vor allem in Leucocyten, Leber und Niere vorfinden (258—261). Die Insulinaseaktivität der Leber ist besonders groß (262, 259), variiert jedoch mit dem Ernährungszustand und ist bei kohlenhydratreicher Kost erhöht, bei protrahiertem Hunger vermindert (263, 264). Die Leberinsulinase ist eine Protease mit einem pH-Optimum von 7,6—8,0 (265). Ihre hohe Aktivität ist deshalb von Interesse, weil Insulin bevorzugt in den Leberzellen gebildet und angereichert wird (172, 173, 174). Es muß damit gerechnet werden, daß beim menschlichen Diabetes eine gesteigerte Insulinaseaktivität vorliegt (267b, 267c). Der verminderte Insulinbedarf leber- und nierekrankter Diabetiker und die Neigung Leberkranker zu Hypoglykämie und Abnahme des Blutaminostickstoffes hängt wahrscheinlich (zum mindesten teilweise) mit dem Verschwinden der entsprechenden Organinsulinasen zusammen (266). Die Insulinaseaktivität der Leber steht unter der Kontrolle des HVL und wird durch Hypophysektomie stark herabgesetzt, dies erklärt teilweise die bei Hypophyseninsuffizienz bestehende Insulinüberempfindlichkeit (261). Die Aktivierung der Insulinase durch den HVL, nicht durch die Nebenniere vermittelt wird (261), also nicht dem ACTH zuzuschreiben ist, stellt eine Verbindung zwischen echtem Insulinmangeldiabetes und dem durch insulinantagonistische Hormone hervorgerufenen „Gegenregulationsdiabetes“ des älteren Menschen („maturity onset type“) her, an dessen Genese also infolge der verstärkten Insulinasewirkung ebenfalls eine gewisse Insulinman-

Störungen der endokrinen Regulationen des Intermediärstoffwechsels bei Diabetes

Die Einzelreaktionen des intermediären Stoffwechsels der Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße verlaufen im vielzelligen Organismus nicht nur in eigengesetzlicher Weise nach der Regel des Massenwirkungsgesetzes und der Kinetik und Thermodynamik der sie katalysierenden Enzyme wie sie in den vorangehenden Kapiteln dargelegt wurden. Diese physikalischen Gesetzmäßigkeiten können das normale Abrollen der Reaktionsketten und -zyklen des Intermediärstoffwechsels nur so lange garantieren als sämtliche Umsetzungen der lebenden Substanz in einer einzigen Zellart konzentriert sind. Sobald mit einsetzender Organdifferenzierung eine Unterteilung des bis dahin topographisch einheitlichen Stoffwechselgeschehens in einzelne den verschiedenen Zellsystemen zugeordnete Stoffwechselprovinzen erfolgt, ergibt sich automatisch die Notwendigkeit, die Leistungen dieser voneinander räumlich getrennten, innerhalb der einzelnen Organe autonomen Anteile des Intermediärstoffwechsels aufeinander abzustimmen und zu einem der optimalen Leistungsfähigkeit des Gesamtorganismus dienenden und entsprechenden Zusammenspiel zu koordinieren. Diese Integration von Stoffwechselleistungen mehr oder weniger weit voneinander entfernter Organe zu einem funktionellen Gebilde höherer Ordnung wird durch das hormonale System bewirkt, dessen Auftreten in der tierischen Entwicklungsgeschichte ziemlich genau mit dem Zeitpunkt der ersten Organdifferenzierung zusammenfällt. Bei so fundamentalen Störungen des Bau- und Betriebsstoffwechsels wie sie im diabetischen Organismus vorliegen, ist daher von vornherein mit einer quantitativen Änderung der Aktivität oder Produktion mindestens eines Hormons in dem Sinne zu rechnen, daß eine solche Änderung entweder die *Ursache* oder die *Folge* der diabetischen Stoffwechselstörung darstellen kann. Man weiß heute, daß beides zu trifft und daß hormonale Unter- oder Überfunktionszustände ebenso zur Entwicklung des Diabetesyndroms führen wie in Form von Gegenregulationsphänomenen aus der diabetischen Stoffwechselsituation heraus resultieren können. Dabei zeigt sich immer deutlicher, daß niemals ein einziger hormonaler Defekt für die Gesamtheit der Phänomene des diabetischen Stoffwechsels verantwortlich gemacht werden kann. Die Lebensnotwendigkeit eines normal funktionierenden Kohlenhydratstoffwechsels (S. 217) zwingt nämlich den Organismus zu einem komplizierten, durch ein Netz von Kompensations- und Rückkopplungsmechanismen stabilisiertem System von Sicherungen, welches homöostatisch den Kohlenhydrathaushalt den jeweiligen biologischen Erfordernissen anpaßt und ihn auf ein optimales Mittelmaß einreguliert. Dieses Kontrollsystem wird durch das Zusammenwirken einer größeren Zahl von hormonalen Wirkstoffen garantiert, von denen keiner unabhängig von den anderen zu wirken vermag; eine unphysiologische Vermehrung oder Verminderung jedes einzelnen von ihnen hat tiefgreifende Auswirkungen auf das gesamte System.

Geordneten endokrinen Steuerung Anlaß geben, welche sich in Leistungsänderungen verschiedener Hormone manifestieren können. Unter den endokrinen Einzelfaktoren, welche hierbei von Bedeutung sind, spielt das Insulin eine so wesentliche Rolle, daß seiner Bedeutung innerhalb des Diabetesproblems an erster Stelle Rechnung getragen werden muß.

auch arteigenes durch längeres Lagern in seiner immunochemischen Struktur verändertes) Insulin antigene Eigenschaften und kann gleichzeitig anaphylaktoide oder allergische Reaktionen hervorrufen (269) wobei Insulinallergie und Bildung von Insulinantikörpern zwar parallelverlaufende, aber eindeutig voneinander unterscheidbare Vorgänge darstellen (270, 271). Durch die Ausbildung von Antikörpern kann bei mit artfremdem Insulin vorbehandelten Tieren Insulinresistenz erzeugt werden (272). Injektion von Meerschweinchen Insulin Immuneserum erzeugt bei Mäusen einen schweren Diabetes mit Acetonurie (269). Auch beim Menschen kommt erworbene Insulinresistenz infolge Antikörperbildung gegen heterologes Insulin bei Diabetikern vor (270, 271, 273, 274), andererseits ist spontaner, durch Autoantikörper bedingter Diabetes beim Menschen wahrscheinlich nicht möglich, da endogene Insuline (mit Ausnahme des Insulins der Maus) nach heutigem Wissen keine Antikörper bilden. Die beim diabeteskranken Menschen vorkommende Insulinresistenz richtet sich stets nur gegen einige, nicht gegen alle Fremdinsuline, während die im Serum dieser Zuckerkranken auftretenden Antikörper auch mit biologisch unwirksamen durch Cystein inaktivierten Insulinen reagieren. Offenbar haben also biologische Wirksamkeit und Antigenqualität des Insulins verschiedene strukturell-chemische Spezifitäten (274). Die im menschlichen Blut auf verschiedene Weise (Coombs Test, Komplementbindungsreaktion, Hämagglutinationstest) nachweisbaren Insulinantikörper unterliegen beim gleichen Individuum starken Schwankungen und können ebenso plötzlich wie sie auftreten auch wieder verschwinden (275), dies erklärt wahrscheinlich das Vorkommen von passagerer Insulinresistenz bei Infekten.

Im Tierexperiment kann der Insulinmangeldiabetes in seiner reinsten Form nur durch direkte Ausschaltung der insulinproduzierenden β Zellen der Pankreasinsel erzeugt werden. Das klassische Diabetesmodell der Pancreasdiabetes (von MINCOWSKI 1889) erfüllt diesen Zweck keineswegs in idealer Weise, denn die Pankresexstirpation beseitigt neben den β Zellen auch die den Insulinantagonisten Glucagon produzierenden α Zellen. Der Pancreasdiabetes unterscheidet sich also gerade durch diesen zusätzlichen Ausfall der α Zellen und ihres Hormons in sehr ausgesprochener Weise vom menschlichen Spontandiabetes, dessen Stoffwechselsituation in viel exakterer Weise durch eine andere experimentelle Diabetesform, den Alloxandiabetes (DUNN-SHERMAN-McLETHIE 1943), imitiert wird. Alloxan zerstört bei allen daraufhin untersuchten Säugern (mit Ausnahme des Meerschweinchens) in selektiver Wirkung die β Zellen des Pankreas, ohne die α Zellen und das sekretorische Parenchym zu beeinflussen (276, 277). Parenteral eingegebenes Alloxan bewirkt zunächst eine starke Hypoglykämie als Ausdruck einer akuten β Zellstimulation, die sehr schnell von einer Erschöpfung (Degranulation, hydropischen Degeneration, Nekrose und Atrophie) der β Zellen abgelöst wird. Auf dieser Basis entwickelt sich als Endzustand ein permanenter Diabetes. Allerdings ist auch der Alloxandiabetes ebenso wie die menschliche Zuckerkrankheit gekennzeichnet durch die pathogenetische Mitwirkung hypophysärer interrenaler Faktoren (S. 261), gerade dieser pluriendokriner Charakter bedingt den Wert des Alloxandiabetes als eines experimentell prüfbaren Modells der menschlichen Zuckerkrankheit. Wie die Wirkung des Alloxans zustande kommt, ist noch nicht völlig geklärt. Alloxan reagiert sowohl mit den im Inselgewebe reichlich vorkommenden SH-Gruppen der Mercaptoenzyme und des Glutathions (103) als auch mit Aminosäuren, die unter Alloxaneinwirkung decarboxyliert und deaminiert werden und mit dem Spurenelement Zink, das offenbar die Fixierung des Insulins an das Protoplasma der β Zellen vermittelt (278). alle drei Mechanismen können an der β Zellenschädigung beteiligt sein. Voraussetzung für die diabetogene

nehmen in der Leber größer ist als in der Peripherie erscheint zweifelhaft, da einmal Insulin gleichzeitig auch die Zuckeraufgabe aus der Leber drosselt (S 244) und so eine zusätzliche Zuckeraufnahme in diesem Organ vorläuschen kann andererseits die Leber einen stimulierenden Einfluß auf die insulinbedingte Zuckeraufnahme in der Peripherie ausübt der in Versuchen am Ganztier als lebereigene Zuckeraufnahme mißdeutet werden kann Nach Leberextirpation ist bei Hund und Katze die Steigerung der Zuckerverwertung in der isolierten Extremität und im Gehirn durch Insulin geringer als im intakten Tier (168 169) dies deutet auf einen hormonalen Einfluß der Leber auf die Insulinwirkung hin und stimmt mit der Auffassung überein daß die Leber eine Kontrollfunktion innerhalb des Kohlenhydratstoffwechsels im Sinne einer homöostatischen Primitivregulation des Blutzuckerniveaus ausübt (170) Von dieser Erkenntnis aus gewinnt die Leber eine zentrale Bedeutung für das diabetische Stoffwechselgeschehen (S 255)

Die Steigerung der Glucoseverwertung durch Insulin hat sich durch die klassischen Versuche von Best und Mitarbeitern (160) als ein komplexes Phänomen erwiesen — konnte in mehrere Partialeffekte aufgeschlüsselt werden deren quantitative Abgrenzung gegeneinander 20 Jahre später mit den Methoden der Isotopentechnik (Tab 50) gelang Der erste dieser Effekte besteht in einer *Steigerung der Glucoseoxydation* die am intakten und eviscerierten Tier wie in Gewebsschnitten von Muskulatur und Leber eindeutig nachgewiesen (161 163) (Tab 51) wurde, jedoch in dem einzelnen Organ offenbar verschiedenen Gesetzmäßigkeiten folgt da sie in extrahepatischen Geweben viel schneller als in der Leber erkennbar wird Für die daraus gezogene Schlußfolgerung (165) daß Insulin überhaupt keinen unmittelbaren Effekt auf die Leber ausübt liegt allerdings keine hinreichende Begründung vor sie steht auch im Widerspruch zu der bevorzugten Bindung des Insulins an Lebergewebe (172 173 174) und zu der Beobachtung daß Insulin schon innerhalb weniger Minuten die Glucoseabgabe aus der Leber drosselt (175 176) Wahrscheinlich hängt der verzögerte Lebereffekt mit der geringen Hexokinaseaktivität der Leber zusammen (177) Parallel mit der Oxydationssteigerung verläuft eine *verstärkte Glykogensynthese* in den extrahepatischen Organen (163 178 179) die (im Muskel) schon in wenigen Minuten maximal ist (165) In der Leber des intakten nichtdiabetischen Organismus dagegen bewirkt Insulin primär keine Veränderung des Glykogen

Organismus wie HEDON (183) und CORI (184) schon 1920 gezeigt haben sowie beim Hungertier (72 185) die Leberglykogensynthese durch Insulin stark angeregt wobei die Möglichkeit der Mitwirkung von Gegenregulationen nicht auszuschließen ist Ähnliche Verhältnisse werden *in vitro* vorgefunden vorausgesetzt daß die verwendeten Leberschnitte in einem kaliumreichen intracellularen Nährmedium suspendiert werden das für die Zuckerverwertung in der Leberzelle unentbehrlich ist (187) Unter diesen Bedingungen steigert ebenso wie am Ganztier Insulin die Glykogenbildung aus Glucose in der Leber nur dann wenn die Leberschnitte von diabetischen Tieren stammen (188) Die Ursache des Fehlens einer Wirkung des Insulins auf den Glykogengehalt der nichtdiabetischen Leber scheint darin zu liegen daß die normale Leber bereits eine für maximale Glykogenwirkung ausreichende Insulinmenge in fester Bindung enthält so daß zusätzliches Insulin wirkungslos ist

Ursächlich verknüpft mit der Steigerung der Glucoseverwertung in der Leber ist offenbar eine weitere biologische Leistung des Insulins die darin besteht daß es beim

bezeichnet hat (294) Glucoseinjektionen in die Art. pancreaticoduodenalis haben keine Blutzuckererhöhung, vielmehr meist eine Hypoglykämie in der Peripherie oder bei einem in Parabiose angeschlossenen Rezeptortier zur Folge (294—297), und Glucose dauerinfusionen in die Art. hepatica oder gastroduodenalis rufen beim Hund eine hochgradige permanente Hypoglykämie hervor, die bis 18 Tage lang aufrechterhalten werden kann (298). Da Glucoseinjektionen in die Pfortader keinen derartigen Effekt haben, dieser also nicht von der Leber ausgehen kann, sind diese Befunde nur so deuthar daß Erhöhungen der Zuckerkonzentration im Blut, welches die Inseln durchströmt eine Insulinausschüttung hervorrufen (295—297). Gleichzeitig bewirkt Hypoglykämie eine Inselhyperplasie (299). Im isolierten Pankreas und in Schnitten von Pankreasgeweben steigt die Insulinproduktion an, wenn der Durchstromungs- oder Suspensionsflüssigkeit Glucose zugesetzt wird (300, 301), und nach oraler Glucosebelastung steigt der Insulingehalt des Blutplasmas bei Gesunden an, wahrer bei Patienten mit Insulinmangeldiabetes auch nach Glucosegaben weisen im Blut erscheint (302). Ältere zur Insulinresistenz neigende Zuckerkrankte weisen unter der Belastung mit Glucose normale Plasmainsulinwerte auf als Index der Tatsache daß bei ihnen kein Insulinmangel vorliegt (303). Kohlenhydratreiche Ernährung erhöht ebenfalls den Insulingehalt des Pankreas (304). Umgekehrt vermindert anhaltender Hunger und kohlenhydratarmer Kost den Insulingehalt des Pankreas zum völligen Verschwinden und erzeugt Inaktivitätsveränderungen der Inseln (305, 306). Auch die durch Insulin selbst hervorgerufene Hypoglykämie vermag wenn sie durch exogenes Insulin genügend lange aufrechterhalten wird, eine Rubinstellung (Degranulation) der Inselzellen herbeizuführen (307) und die Insulinproduktion im Pankreas so stark zu drosseln, daß sich ein echter Diabetes mit Hypoglykämie und Glucosurie entwickelt („Insulindiabetes“) (308, 309). Schon 1931 hatte NOTHMANN (310) gefunden, daß nach Injektion einer größeren Insulindosis das Inselgewebe des Pankreas die Insulinproduktion für mehrere Stunden einstellt. Die Blockierung der Insulinabgabe seitens des Pankreas bei anhaltender Niedrigstellung des Blutzuckers ist neben dem Verschwinden adaptativer Enzyme der Zuckeroxidation eine wesentliche Ursache des sog. Hungerdiabetes (S. 220).

Andererseits kann auch die oben erwähnte Anregung der Insulinproduktion durch Hyperglykämie, wenn die Erhöhung des Blutzuckerniveaus erheblich ist und längere Zeit bestehen bleibt, bei bestimmten Tierarten, vor allem bei Katze (311) und Schwein (312), unter gewissen Bedingungen auch bei Hund (298), Ratte (313) und Meerschweinchen (314), die Leistungsfähigkeit des B-Zellensystems überfordern und zu histologisch faßbaren Erschöpfungszuständen im Inselapparat (Degranulation, Vacuolisierung, hyaliner Degeneration und Nekrose) führen. Auf dieser Basis können sich vorübergehende Glucosurien oder im Falle anhaltender Überlastung des Inselnsystems permanente Diabetesformen („Überzuckerungsdiabetes“) entwickeln (311). Eine solche Erschöpfung des B-Zellapparates infolge anhaltender Hoherstellung des Blutzuckers kann im Tierexperiment auch durch Kohlenhydratüberfütterung (315) durch partielle Pankreatektomie, die zu Überbeanspruchung der restlichen Inseln und so zum sog. Sandmeyer Diabetes führt (316), sowie durch über längere Zeiträume hin fortgesetzte Verabfolgung „diabetogener“ Hormone erzeugt werden. Schon 1937 beobachtete YOUNG, daß parenterale Gaben blutzuckersteigernder Hypophysenvorderlappen (HVL) Extrakte (S. 271), welche zunächst nur eine vorübergehende Glucosurie (einen „idiopathischen“ Diabetes) erzeugen, nach mehrtägiger Wiederholung ein „Selbständigwerden“ des Diabetes bewirken, der nunmehr auch nach Absetzen der HVL Extraktinjektionen bestehen bleibt („metahypophysärer Diabetes“).

sie durch den endergonen Vorgang der Synthese von Peptidbindungen bewirkt werden. Folgen einer energieverbrauchenden Reaktion, die durch Zuckeroxydation unterhalten werden muß und verlaufen daher optimal nur in glykogenreichen Geweben oder bei Zusatz von Glucose zum Nährmedium der Gewebsschnitte (203).

Zu diesen Einzelwirkungen des Insulins, die direkt oder indirekt an der Verwertung der Glucose angreifen, addieren sich noch die am Kalium und Phosphathaushalt angreifenden Wirkungen. Insulin senkt den Kalium- und Phosphatspiegel des Serums (203, 209), indem es eine verstärkte Einwanderung von Kalium und Phosphationen in die Zellen bewirkt (171, 210, 211). Die Phosphataufnahme in die Zellen unter Insulin ist der insulinbedingten Steigerung der Glucoseverwertung proportional und großordnungsmäßig äquivalent (171), was auf eine enge Koppelung von Glucose- und Phosphatstoffwechsel unter Insulin hinweist. Dasselbe gilt für Kalium, das zur gleichen Zeit und in gleichem Maße wie Glucose und anorganisches Phosphat in die Zelle übergeht und proportional dem Umfang der Glykogensynthese dort gespeichert wird (212, 213).

Alle im Vorangehenden aufgeführten Wirkungen des Insulins lassen sich durch Erhöhung der Glucosekonzentration des Blutes, der Durchstromungsflüssigkeit oder des Nährmediums mehr oder weniger vollständig nachahmen. Das gilt für die Steigerung der Zuckeraufnahme in die Gewebe (163, 168, 179, 214), für die der Zuckeroxydation (73, 215) und der Glykogenbildung in der Peripherie (216, 217, 218) und in der Leber (219, 220, 221), die Vermehrung der Fettbildung aus Kohlenhydrat (222), die Drosselung der Glucoseabgabe aus der Leber (223), die Verstärkung der Peptid- und Proteinsynthese aus freien Aminosäuren (224, 225, 227) und der Phosphataufnahme in die Zellen (228). Die Ersetzbarkeit der Insulinwirkung durch hohe Blutzuckerkonzentration beweist, daß die Hyperglykämie des Diabetikers nicht nur unmittelbare Folge der durch den Insulinmangel gesetzten Stoffwechselstörung, sondern gleichzeitig (im Sinne eines Selbststeuerungsprozesses) notwendige Voraussetzung für die Verhütung des weiteren Fortschreitens eben dieser Stoffwechselstörung ist. Mit der funktionellen Äquivalenz von Hyperglykämie und Insulinwirkung ist erwiesen, daß alle beschriebenen Effekte des Insulins nur sekundäre Folgen eines Fundamentalmechanismus sein können, der das gleiche leistet wie eine starke Steigerung der extracellulären Glucosekonzentration, also offenbar das Eindringen der Glucose in die Zelle erleichtert. Daß ein solcher Mechanismus tatsächlich der Insulinwirkung zugrunde liegt, ist in den letzten Jahren vor allem durch die Arbeiten von LEVINE und PARK wahrscheinlich gemacht worden, nachdem eine ältere Theorie (46, 47), die alle Insulinwirkungen auf eine Aktivierung des Ferments Hexokinase zurückzuführen suchte (S. 228), sich im Experiment nicht hatte bestätigen lassen und aufgegeben werden mußte (51, 52, 229). Ausgehend von dem Befund, daß infundierte Galactose im leberlosen Tier nur in Gegenwart von Insulin in den intracellulären Raum übergeht und dort umgesetzt wird (61a, 230, 231), konnten die Arbeitskreise von LEVINE und PARK auch für die Verteilung der Glucose zwischen intra- und extracellulärem Raum eine solche Abhängigkeit von Insulin nachweisen (56, 57, 58, 59, 232, 233, 234, 235) und zeigen, daß der insulinabhängige Glucosetransport durch die Zellmembran ins Innere der Zelle auf einem spezifischen, von ganz bestimmten Voraussetzungen der Molekülstruktur des Zuckers abhängigen, aktiven Transfermechanismus beruht, der wahrscheinlich nur an solchen Monosacchariden angreift, die an den C-Atomen C 1 bis C 3 die gleiche Struktur wie Glucose besitzen (232) (Abb. 59). Danach wird im Bereich der Hexosen nur das Eindringen von D-Glucose und D-Galactose, aber nicht von D-Fructose und D-Mannose durch Insulin beschleunigt. Wenn auch hinsichtlich der Strukturspezifität

Die vom Insulin auf der Höhe seiner Wirkung in Gang gesetzten Gegenregulationen sind ungewöhnlich vielseitig, ein Beweis dafür, von welcher entscheidenden Bedeutung für den Gesamtorganismus die Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels und die Ausschaltung von Schwankungen im Kohlenhydratumsatz sind. Dabei geht die Auslösung der kompensationsvorgänge im allgemeinen vom herabgesetzten Blutzuckerniveau und nicht vom Insulin selbst aus, ohne daß zwischen beiden Möglichkeiten immer scharf unterschieden werden konnte. Die auf Insulinausschüttung oder auf eine Blutzuckersenkung unter den Normalwert hin schlagartig einsetzenden Gegenregulationen sind so intensiv, daß durch ihr Eingreifen eine drastische Selbststeuerung der Insulinwirkung („self limiting effect“ des Insulins, SOMOGYI) zustande kommt. Sie findet darin ihren Ausdruck, daß die Wirkung von injiziertem Insulin um so kurzer und geringfügiger ist, je tiefere Werte die initiale Hypoglykämie erreicht, und daß die gleiche Insulindosis, die bei Hyperglykämie ausschließlich blutzuckersenkend wirkt, bei normalen oder herabgesetzten Blutzucker ausgangswerten den Blutzuckerspiegel erhöht (334). Es liegt durchaus im Bereich der Möglichkeit, daß aus einem Überschießen des „self limiting effects“ infolge abnorm gesteigerter Ansprechbarkeit der gegenregulierenden Mechanismen ebenso eine diabetische Stoffwechselsituation resultieren kann, wie aus der ständigen Beanspruchung dieser Mechanismen durch eine abnorm vermehrte Insulinproduktion (S. 252).

Die Natur dieser die Insulinwirkung zugehenden humoralen Faktoren ist eine äußerst komplexe, offenbar ist die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung eines gewissen Mindestblutzuckerspiegels eine Funktion von vitaler Notwendigkeit, die durch mehrere Parallelmechanismen unbedingt gesichert werden muß. Im wesentlichen sind daran beteiligt das Hormon der A-Zellen des Inselapparates (Glucagon), das Adrenalin, das ACTH des HVL und die Glykosteroiden der NNR, diese Hormone besitzen sämtlich eine insulinantagonistische Qualität, ferner greift die Leber in einer noch ungeklärten Weise in die Manifestationen der Insulinwirkung ein. Insulin steigert den Glucagongehalt der Pankreasinseln (335) und bewirkt eine Glucagonausschüttung aus den A-Zellen (336). Schon der Verlauf einer einfachen Belastungsblutzuckerkurve wird durch das Wechselspiel dieser beiden Increte bestimmt (336, 337). Sinkt unter Insulin der Blutzuckerspiegel auf unphysiologische Werte ab, so erfolgt eine augenblickliche Ausschüttung von Adrenalin (334, 338—341), deren Umfang dem Ausmaß der Hypoglykämie proportional ist (342). Gleichzeitig steigt nach Insulingaben die Adrenalinausfuhr im Harn um ein Vielfaches an (343). Entfernung des Nebennierenmarkes verstärkt die Insulinhypoglykämie (347). Glucagon und Adrenalin sind also unmittelbare schlagartig wirkende Gegenspieler des Insulins. Daneben kommt Adrenalin noch ein indirekter, über HVL und NNR verlaufender Antinsulineffekt zu (S. 259). HVL und NNR werden in ihrer Aktivität aber auch direkt angesprochen. Insulin ruft eine vom Adrenalin unabhängige Ausschüttung von ACTH (344) und eine Vermehrung der ACTH-Konzentration im Blut hervor (346) und verhindert die nach Pankreatektomie auftretende Degranulation und Vacuolisierung der ACTH produzierenden basophilen Zellen des HVL (345). Durch Vermittlung von ACTH und ebenfalls ohne Mitwirkung des Adrenalins bewirkt Insulin eine Stimulierung der Aktivität der NNR, die durch vermehrte Abgabe von Glucosteroiden (Hormonen der Cortisongruppe) dem Insulin entgegenwirkt (347—350). Dieser Effekt der ausschließlich von der Hypoglykämie und nicht vom Insulin selbst ausgeht (347, 348) klingt alsbald nach Auswirkung der gegenregulatorischen Zuckerneubildung ab und schlägt sekundär in eine Stilllegung der NNR-Tätigkeit um (351). Insulin lost also an der NNR einen komplizierten homöostatischen Regulations-

Horecker Cyclus, dessen Funktionen bei Diabetes besonders stark beeinträchtigt sind (S 226), außerhalb der Mitochondrien lokalisiert ist (243))

Die Insulinwirkung wird unterdrückt durch Anoxie (244, 245) und Gifte, welche die oxydative Phosphorylierung hemmen (2,4 Dinitrophenol) (246) Insulin erhöht den ATP Gehalt von Leber und Erythrocyten (23, 25, 241) Es ist bekannt, daß ATP am Zustandekommen des die Glucosepenetration stets begleitenden (171) Phosphattransportes durch die Zellmembran maßgebend beteiligt ist (247—249) So liegt es nahe anzunehmen, daß der durch Insulin unterhaltene spezifische Mechanismus des Glucosetransportes über eine Forderung des Umsatzes energiereicher Verbindungen zustande kommt Daß er sich nur an der Zellmembran manifestiert, hängt wohl mit der Tendenz des Insulins zusammen, mit der Oberfläche der Zellen, auf deren Glucoseumsatz es einwirkt, eine sehr feste Bindung einzugehen (218, 250) Diese Bindung beschränkt den Wirkungsort des Insulins auf die Zellmembran oder membran-nahe Areale Noch ungeklärt ist die Organspezifität des Insulineffektes, der beschränkt ist auf Leber, Herz, Skelettmuskel, Milchdrüse und Augenlinse, während bei Erythrocyten, im Magendarmkanal und Zentralnervensystem Insulin den Glucose-transfer nicht beschleunigt (S 229)

Ein vom Membrandurchtritt der Glucose unabhängiger Modus der Insulinwirkung liegt möglicherweise in der Hemmung der Glucose 6 phosphatase durch Insulin (251) (S 244), zweifellos aber in der Forderung der Verwertung der Brenztraubensäure und des aktiven Acetates durch Insulin vor (62—65, 95, 252—254), die wahrscheinlich auch durch eine Aktivierung des Umsatzes energiereicher Verbindungen bedingt und im diabetischen Organismus beeinträchtigt ist

Rolle des Insulinmangels in der Diabetesätiologie

Die wesentlichsten Kennzeichen der diabetischen Stoffwechselstörung sind Folgen einer unphysiologischen Herabsetzung der Wirksamkeit des Insulins und können als solche durch Insulinzufuhr mehr oder weniger vollständig beseitigt werden Dies gilt für die folgenden Symptome des menschlichen und experimentellen Diabetes

Die Herabsetzung der Glucoseaufnahme in die Zelle (120, 163, 255)

Die Herabsetzung der Glucoseoxydation (120, 191, 255)

Die Herabsetzung der Glykogenbildung in Leber und extrahepatischen Organen (120, 122, 182 u a)

Die Steigerung der Zuckerabgabe aus der Leber (Blutzuckerbildung) (120, 175)

Die Verminderung der Lipogenese (194)

Die Verminderung der Peptid- und Proteinsynthese (112)

Die Herabsetzung der Verwertung von Pyruvat und aktivem Acetat (70, 254)

Die Herabsetzung der Bildung und des Durchsatzes energiereicher Verbindungen (254)

Die in diesen Stoffwechselsymptomen zum Ausdruck kommende Verminderung der Insulinaktivität im diabetischen Organismus kann einmal durch ein unmittelbares Insulindefizit bedingt sein In diesem Fall, also bei echtem *Insulinmangel-diabetes* kann die normale Stoffwechselsituation durch parenterale Gaben geeigneter Insulinpräparate wiederhergestellt werden Es kann aber die Insulinmangelsituation auch indirekt dadurch hervorgerufen werden, daß bei weitgehend erhaltener Insulinsecretion die physiologische Leistung des Insulins durch das Überwiegen insulin-antagonistischer Wirkstoffe unterdrückt wird Diese Diabetesfälle sprechen nicht

sprechend führt Insulinmangel zu einer Verarmung des Organismus an Cocarboxylase, deren Zufuhr die Wirkung von Insulin vor allem in Fällen von schwerem Diabetes zu verstärken scheint. Da Thiamin im Körper nur als Cocarboxylase, aber nicht in freier Form fixiert werden kann, geht es dem diabetischen Organismus zum großen Teil verloren, und es kann bei Diabetes zu Thiaminmangelerscheinungen kommen. Diese manifestieren sich vorwiegend an den carboxylaseabhängigen Stufen des Kohlenhydratstoffwechsels, deren Intaktheit wiederum für das Wirksamwerden des Insulins unerlässlich ist. So kommt es, daß ohne ausreichendes Vorhandensein von Thiamin (oder ThPP) im Organismus Insulin nicht zur Wirkung gelangt (364), und bei Thiaminmangel selbst in Gegenwart von Insulin diabetesähnliche Symptome (Glucosurie) auftreten können (365), die auf Thiamingaben verschwinden.

Glucagon

In jüngster Zeit zeichnet sich immer deutlicher die Tatsache ab, daß das von BINGER (1928) entdeckte, von MURLIN (1929) als Glucagon, von SUTHERLAND und DE DUVE (1948) als HGF („hyperglycemic glycogenolytic factor“) bezeichnete insulinantagonistische Hormon der A-Zellen des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse in der Diabetespathologie eine wesentliche, wenn auch noch keineswegs völlig geklarte Rolle spielt. Auf diese Rolle weist eindringlich die Tatsache hin, daß beim experimentellen Pankreasdiabetes (318b, 366, 367) und beim totalpancreatektomierten Menschen (368—372) der Insulinbedarf weitaus geringer ist als beim Alloxandabetes und beim menschlichen Spontandabetes, ohne daß hierfür der Ausfall der Pankreasamylase und die Verminderung der Kohlenhydratverdauung verantwortlich gemacht werden können (373). Offenbar wird beim Diabetes des Menschen ein Teil des erforderlichen Insulins zur Neutralisierung des Effektes der dem Insulin entgegenwirkenden A-Zellhormone benötigt. Aus der signifikanten Abnahme des Insulinbedarfs nach Pankreatektomie ist zu schließen, daß die Pankreasdrüse einen insulinantagonistischen Wirkstoff enthält, dessen Ausfall Insulin einspart. Der Gehalt des Pankreas an diesem Insulinantagonisten kann bei manchen Vögeln (Ente) so hoch sein, daß nach Pankreatektomie sich kein Diabetes, sondern eine hochgradige permanente Hypoglykämie entwickelt, die durch Glucagonzufuhr beseitigt werden kann (374). Die Bildungsstätte dieses als Glucagon oder HGF („hyperglycemic glycogenolytic factor“) bezeichneten den Blutzuckerspiegel auf Kosten des Leberglykogens erhöhenden Wirkstoffes sind die A-Zellen des Inselapparates (375, 277), außerdem vielleicht auch noch die nach GROS-SCHULTZE verstreubaren Zellen des Magens und Duodenums (375—377). Für das Vorkommen von Glucagon in der letztgenannten Zellart spricht das Auftreten von Hypoglykämien nach Magenoperationen (378) und die Tatsache, daß die Stoffwechsellage des Diabetikers durch Magenresektion günstig beeinflusst wird (379). Da das zahlenmäßige Verhältnis der A-Zellen zu den B-Zellen in den Pankreasinseln, welches normalerweise etwa 1:4 beträgt und bei Hyperinsulinismus (Inselzelladenomen), Spontanhypoglykämien und Glykogenspeicherkrankheit auf 1:20 oder noch weniger abnehmen kann (380—383), bei menschlichem Spontandabetes bis auf 2—5:1 (384b), bei Alloxandabetes bisweilen auf noch höhere Werte ansteigt (277), ist der Schluß gerechtfertigt, daß bei beiden Diabetesformen ein mindestens relatives, oft sogar absolutes Überwiegen der Glucagonproduktion besteht und neben dem Insulinmangel für die Eigenart der diabetischen Stoffwechselstörung mitverantwortlich gemacht werden muß (384a). Vor allem bei juvenilen, mageren, comagegefährdeten Diabetikern scheint eine relative oder absolute Überproduktion von Glucagon eine große Rolle zu spielen. Diese Annahme wird dadurch gestützt,

Diese Feststellung einer Polarität der Beziehung Insulin—Glucagon darf nicht auf den einfachen Nenner eines uneingeschränkten Antagonismus beider Hormone gebracht werden. Schon die Tatsache, daß beide Stoffe gleichsinnig die periphere Kohlenhydratverwertung vergrößern und den Serumphosphat- und Serumaminoäurespiegel herabsetzen (402) sowie das Leberglykogen vermindern (s. oben), zeigt die Unzulänglichkeit einer derartigen Interpretation. Bereits 1929 formulierte BLINGER das Verhältnis der beiden Hormone zueinander als das eines Ineingangegreifens ihrer Funktionen insofern, als Glucagon durch Glykogenolyse den Zucker bereitstellt, der vom Insulin weiterverarbeitet wird (403). In der postabsorptiven Periode wirkt Glucagon als ein die Insulinincretion auslösender Mechanismus, kann also unter geeigneten Bedingungen tiefe Hypoglykämien hervorrufen, umgekehrt können kleine Insulinmengen bei Menschen mit niedrigem Nuchternblutzucker und beim Hund eine Glucagonausschüttung mit Hyperglykämie bewirken (297, 393a). Andererseits wird (beim pancreasgesunden Organismus) die Wirkung von endogen abgegebenem oder injiziertem Insulin durch sofortige Ausschüttung von Glucagon abgeschwächt, und umgekehrt (336, 404). Außer mit Insulin steht Glucagon auch mit den Hormonen der NNR in einer funktionellen Wechselbeziehung. Glucagon steigert die Corticoidausscheidung im Harn (405), und der nach initialer Abnahme eintretende Anstieg des Leberglykogens, der bei normalen, aber nicht bei adrenaletomierten und hypophysectomierten Ratten als Folge einer Glucagoninjektion beobachtet wird (406) ist zweifellos durch eine sekundäre Aktivierung der NNR Incretion bedingt, eine Tatsache, die zur Erklärung der Hyperaktivität der NNR bei „Gegenregulationsdiabetes“ beitragen konnte. Die Tatsache, daß Insulin die Glucagonwirkung abschwächt, gestattet sogar eine Differentialdiagnose zwischen juvenilem Insulinmangeldiabetes und Gegenregulationsdiabetes mit Hilfe einer Glucagonblutzuckerkurve. Beim Insulinmangeldiabetes hat Vorbehandlung mit Insulin eine Verringerung des Glucoseanstiegs im Blut nach Glucagoninjektion zur Folge, beim Patienten mit Gegenregulationsdiabetes, der noch über ausreichende Insulinvorräte verfügt, ist exogenes Insulin ohne Einfluß auf die durch eine nachfolgende Glucagoninjektion ausgelöste Hyperglykämie (407).

Der Mechanismus der Glucagonwirkung ist bisher nur für deren an der Leber angreifende Komponente einigermaßen bekannt. Der Glykogenolyseeffekt des Gluca-

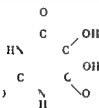
anstieg, da die Freisetzung von Glucose aus ihren phosphorylierten Vorstufen und damit aus Glykogen blockiert ist („negativer Glucagontest“) (409, 410, 411). Glucagon bewirkt außer einer Forderung der Glykogenolyse auch eine Hemmung der Glykogensynthese in der Leber (412). Daneben besteht noch ein weiterer Wirkungsmodus in Gestalt einer Hemmung der Fettsäuresynthese in der Leber (413, 420). Ob Glucagon auch den Vorgang der Cholesterinsynthese hemmend beeinflusst (414) ist trotz einiger Befunde, die dafür sprechen, noch nicht völlig klar.

Adrenalin

Die Bedeutung des Adrenalins für den Chemismus der diabetischen Stoffwechselstörung wird im allgemeinen stark unterschätzt. Zwar ist durch zahlreiche ältere und neue Versuche erwiesen, daß Adrenalin ein wirksamer Gegenspieler des Insulins ist, und daß jede Insulingabe sehr schnell und prompt eine Adrenalinausschüttung aus-

Wirkung des Alloxans scheint das Vorhandensein einer Dicarboxylfunktion im Molekül zu sein, da außer Alloxan noch eine Reihe anderer meist cyclischer Verbindungen mit zwei oder drei Carbonylgruppen durch Ausschaltung der β Zellen diabetisierend wirken. Hierher gehören das Glyoxal (279), das Isatin (280), die Harnsäure (281), das Anhydrid (282), die Barbitursäure (283) und die Dehydroascorbinsäure (101, 284) sowie einige Derivate dieser Stoffe (285), deren diabetogene Qualität allerdings schwächer als die des Alloxans und an bestimmte Voraussetzungen geknüpft ist (bei der Harnsäure z. B. an schwefelarme Vorernährung). Da eine Reihe dieser oder ähnlicher Dicarboxylverbindungen (Harnsäure, Dehydroascorbinsäure, Methylglyoxal, vielleicht auch Alloxan (286—288)) körpereigene Stoffe sind oder (wie Diacetyl oder Maltol) ständig mit der Nahrung aufgenommen werden, kommt diesem Mechanismus chemischer Diabetesgenese möglicherweise eine gewisse Bedeutung für die menschliche Pathologie zu.

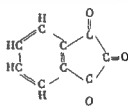
Auch das Vermögen mit Zink zu reagieren und dadurch das für die Bindung des Insulins an spezifische Trägerproteine der β Zellen erforderliche Zink seiner physiologischen Aufgabe zu entziehen, teilt das Alloxan mit einigen anderen Stoffen, die ebenfalls diabetogen wirken. So rufen Zinkkomplexbildner wie Diphenylthiocarbazon (Dithizon), 8 Oxichinolin oder dessen Methylderivate nicht nur einen permanenten Insulinmangeldiabetes mit Zerstörung der β Zellen, sondern gleichzeitig auch einen weitgehenden Schwund des Inselzinks hervor, das im Harn ausgeschwemmt wird (289—292). Es scheint, daß die Ausschaltung des Zinks durch die Komplexbildner, die für die funktionelle und morphologische Integrität der β Zellen unentbehrliche Bindung des Insulins an die Inselsubstanz unmöglich macht. Andererseits existieren auch nichttoxische Zinkkomplexbildner, welche entweder keinen diabetogenen oder sogar einen diabetesverhütenden Effekt haben (292), so daß die Bedeutung der Zinkbindung für die Diabetesgenese noch völlig unklar ist (293).



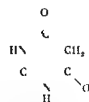
Alloxan



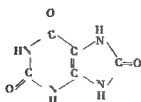
Glyoxal



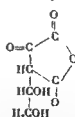
Anhydrid



Barbitursäure



Harnsäure



Dehydroascorbinsäure

Von besonders großer Bedeutung für das Diabetesproblem ist die Tatsache, daß die Insulinproduktion und -abgabe im Pankreas vom Blutzuckerspiegel gesteuert wird. Die homöostatische Zuregelung der Insulinaktivität durch den Blutzuckerspiegel ist so ausgesprochen, daß man den Traubenzucker als Hormon der Insulinabgabe

gene Wirkung auf, die sich wohl damit erklärt, daß Progesteron durch NNR Gewebe in Corticosteroide umgewandelt werden kann (436b). Stärker wirksam sind 11 Oxy und 11-Ketoprogesteron (Tab. 54). Eine starke diabetogene Wirkung haben auch synthetische NNR Hormone (Prednison, Prednisolon und fluoridierte Corticosteroide). Diese Hormone werden unter dem Begriff der Glykosterode zusammengefaßt. Grundsätzlich im gleichen Sinn wie durch die Corticosteroide wird der Kohlenhydratstoffwechsel durch Corticotropin (ACTH) beeinflußt, dessen diabetogener Effekt ausschließlich durch Vermittlung der NNR zustande kommt und daher an dieser Stelle mit abgehandelt werden kann. Die diabeteserzeugende Qualität der Glykosterode und des ACTH ist besonders bei der Ratte, beim Meerschweinchen, Kaninchen und Rhesus affen ausgeprägt und manifestiert sich in Glucosurie, Hyperglykämie, Leberglykogenvermehrung und negativer Stickstoffbilanz (433, 435, 437, 438, 439, 440, 441, 512).

Tabelle 5: Diabetogene Glykosterode

Die Zahlen geben die relativen Aktivitäten bezogen auf Cortison bzw. Hydrocortison = 1 an. Die eingeklammerten Buchstaben beziehen sich auf die Literaturstelle 665.

Nr.	Name des Glykosteroids	Angewandter Test					
		Leberglykogen synthese Ratte			Glucose toleranz Ratte	Glucosurie erzeugung Ratte Mensch	
		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
1	9 α Fluoro 2 methylhydrocortison	38					
2	9 α Fluoroprednisolon			50	20		20
3	2 Methylhydrocortison	10					20
4	9 α Fluorohydrocortison		10.7	13	15		
5	9 α Fluorocortison		9				
6	9 α Fluorodehydrocorticosteron		3.9				
7	9 α Chlorohydrocortison		4.7				
8	9 α Fluorocorticosteron		4.6				
9	9 α Chlorocortison		3.7				
10	Prednisolon				4		4
11	Prednison				3		
12	11 β 17 Dioxyprogesteron					ca. 2	
13	9 α Fluoro 11 17 dioxyprogesteron		1.9				
14	Hydrocortison	1		1	1	1	1
15	Cortison		1		0.7		
16	11 β Oxyprogesteron		0.2			ca. 1	
17	11 Ketoprogesteron					ca. 1	
18	9 α Fluoro 11 β oxyprogesteron		0.85				
19	Corticosteron				0.3		
20	Aldosteron				0.2		
21	11 Dehydrocorticosteron				0.1		
22	Progesteron		+				+

(317) Die immer erneuten, sich pausenlos ablosenden Hyperglykämie Impulse der HVL-Hormongaben bedingen ebenso wie Glucoseinjektionen eine Überlastung des B Zellsystems, das darauf mit degenerativen Veränderungen und Verminderung des Insulingehaltes mit der Konsequenz eines permanenten Diabetes reagiert (318—320). Die insulare Genese des permanenten Hypophysendiabetes geht auch daraus hervor, daß er durch Insulingaben zum Verschwinden gebracht werden kann (321). Der gleiche „metahypophysäre“ Diabetes kann auch durch wiederholte Applikation der reinen diabetogenen Hormone des HVL, also des Wachstumshormons (322, 323) bei Hund und Katze und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) (324) bei Ratte und Kaninchen hervorgerufen werden, wobei eine Stimulierung der Insulinproduktion (Erhöhung des Insulingehaltes der Pankreasdrüse) der zum Diabetes führenden Erschöpfung der B-Zellincretion vorangeht (325). Ein analoger „metacorticoide“ Insulinmangeldiabetes entwickelt sich beim teilpancreatektomierten Hund (326) und beim Kaninchen (327) nach fortgesetzten Cortison oder Cortisolinjektionen, ein „metathyreoidaler“ Diabetes, ebenfalls auf Insulinmangelbasis, nach längerer Thyroxin oder Trijodthyroninmedikation beim teilpancreatektomierten Hund (328). Bei krankhafter Überproduktion von Steroiden der Cortisongruppe (Vorbis Cushing) nimmt der Insulingehalt des Pankreas auf ein Viertel der Norm ab (329). Ob der am Hund (330) nachgewiesene nach wiederholten Injektionen von lactotropem HVL-Hormon auftretende „Metaprolactindiabetes“ für die Entstehung der Zuckerkrankheit bei der Frau am Ende der Schwangerschaft verantwortlich zu machen ist, muß noch geklärt werden.

Alle diese „metahormonalen“ Diabetesformen gleichen sich insofern, als sie sämtlich durch einen reinen Insulinmangel bedingt sind und von den unmittelbaren Folgen der Wirkung diabetogener Hormone (vgl. die folgenden Abschnitte) scharf unterschieden werden müssen. Überdies sind alle unmittelbar durch chronische Hyperglykämie hervorgerufenen Diabetesarten (Überzuckerungsdiabetes, Sandmeyer Diabetes, metahormonaler Diabetes) bisher ausschließlich aus dem Tierversuch bekannt. Auf Grund zahlreicher einwandfreier Beobachtungen kann als sicher angenommen werden, daß beim Menschen selbst eine mehrere Jahrzehnte bestehende Hyperglykämie keine irreversible Schädigung des Inselapparates (331—333) und keine wesentliche Verringerung des Insulingehaltes der Bauchspeicheldrüse (256) bewirkt. Dem entspricht, daß ein leichter Diabetes mit mäßiger Hyperglykämie im allgemeinen keine Tendenz zur Verschlechterung zeigt. Für den diabetesbehandelnden Arzt bedeutet dies, daß die den posthyperglykämischen Diabetes betreffenden Ergebnisse des Tierversuches nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen, und daß bei der Einstellung schwererer Diabetesfälle geringe Resthyperglykämien gegenüber dem weitaus größeren Risiko der Insulinüberdosierung nach heutigem Wissen ohne Bedenken in Kauf genommen werden können.

Als Glied des komplizierten Systems hormonaler Steuerungsmechanismen ist das Insulin eingebaut in ein Netz homöostatischer und kompensatorischer Zugelungen, Vorgänge, welche die Aktivität des Insulins, sobald es zur Wirkung gelangt, auf ein primales Mittelmaß einregulieren. Diese durch andere endokrine Wirkstoffe ausgeübten Kontrollen der Insulinaktivität zu kennen, ist um so wichtiger, als offenbar eine Entgleisung der regulierenden Mechanismen oder eine Disharmonie zwischen der Wirkung des Insulins und der von ihr ausgelosten Gegenwirkung anderer Hormone zur Entstehung diabetesartiger Stoffwechselsituationen beitragen kann.

gesteigerten Aktivität der NNR und der Entwicklung glomerulosklerotischer Nierenveränderungen geht daraus hervor, daß lange fortgesetzte Cortison oder ACTH Medikation auch beim Nichtdiabetiker dem Kimmelstiel Wilson Syndrom analoge Nierenveränderungen erzeugen kann (459b) und daß protrahierte Anwendung von Cortison Hydrocortison, Chlorohydrocortison oder ACTH bei normalen und alloxan diabetischen Kaninchen eine interkapillare Glomerulosklerose hervorruft, die der des menschlichen Kimmelstiel Wilson Syndroms völlig analog ist (460, 461, 462), umgekehrt kann Adrenalectomie (461) oder Hypophysektomie (durch ACTH Ausschaltung (463)) den Glomerulosklerose Retinopathie Symptomenkomplex zur Rückbildung bringen solange die Veränderungen noch reversibel sind. Bei diabetischer Nephropathie werden mit großer Regelmäßigkeit erhöhte Nebennierengewichte und ein gehäuftes Vorkommen von NNR Adenomen beobachtet, während umgekehrt chemische Ausschaltung der Glykosteroidproduktion mittels DDD (2,2-bis-(p-Chlorphenyl)-1,1-dichlorathan) die hyalinen Gefäßveränderungen beim Kimmelstiel Wilson Syndrom günstig beeinflusst (463). Neuere Beobachtungen weisen darauf hin daß bei Diabetes nicht nur eine gesteigerte, sondern auch qualitativ veränderte Incretion der NNR vorliegt, da Cortison beim Diabetiker im Gegensatz zum Normalen in 17 Ketosteroide umgewandelt wird (466). Vielleicht ist nicht das Cortison selbst sondern ein abnormes Abbauprodukt dieses Hormons der die Glomerulosklerose auslösende Faktor.

Die diabetogene Wirkung einer vermehrten Produktion interrenaler Glykosteroiden kann aber beim Menschen nicht nur auf der Basis und als Folge einer Insulinmangelsituation zur Geltung kommen und so zur Entwicklung des „maturity onset diabetes“ (Gegenregulationsdiabetes) entscheidend beitragen, sondern auch allein für sich ohne jede primäre Beteiligung des Inselorgans, lediglich als Konsequenz einer pathologischen Aktivitätssteigerung der NNR, eine rein interrenale Form der Zuckerkrankheit den sog. Steroiddiabetes hervorrufen. Es ist lange bekannt, daß bei Morbus Cushing zum mindesten die Blutzuckerbelastungskurve einen diabetischen Verlaufstyp aufweist, häufig aber auch Hyperglykämien und Glucosurien vorkommen (445). Unter besonderen Bedingungen (z. B. bei Adenomen der Zona fasciculata) kann hierbei die Produktion von Glykosteroiden so stark vermehrt sein, daß sich ein schwerer Diabetes mit hochgradiger Glykosurie und massiven Stickstoffverlusten entwickelt. In solchen Fällen kann aus dem Harn in reichlichen Mengen Hydrocortison isoliert werden (467). Ebenso kann lange fortgesetzte Darreichung von Cortison oder ACTH einen Steroiddiabetes erzeugen (468-469). Diese Diabetesform ist durch hochgradige Insulinresistenz, erhebliche Glykosurie bei nur geringer Hyperglykämie, hohe Lactat- und Pyruvatwerte im Blut, Tendenz zum Verschwinden im Hungerzustand, Neigung zu Fettsatz und sekundäre Inselhypertrophie mit vermehrter Insulinincretion gekennzeichnet (469-470, 471, 472), auf dieser kompensatorischen Insulinüberproduktion beruht die Neigung des Steroiddiabetes zu spontaner Rückbildung (472).

Eine praktisch besonders wichtige Sonderform des Steroiddiabetes kommt in der Schwangerschaft und bei kranken diabetischer Mutter vor. Während der Gravidität kreisen im Organismus erheblich vermehrte Mengen von Cortison und Hydrocortison, diese Hormone, deren Blutspiegel während der Gravidität bei 13-23 mg% (normal < 1 mg%) liegt (474) und die auch im Harn Gravidar in stark vermehrter Menge ausgeschieden werden (475) entstammen nicht nur der verstärkt aktiven NNR sondern werden auch in der Placenta gebildet (473). Ihre Mehrproduktion dient dem Zweck durch Erhöhung des Glykogengehaltes der Placenta die Glucoseversorgung des Foetus sicherzustellen, sie kann aber solche Ausmaße annehmen, daß ein Diabetes

mechanismus aus der im Endeffekt (nach Einpendeln des Blutzuckerniveaus) zu einer Dämpfung der NNR Tätigkeit führt. Für das Verständnis der bei Diabetes vorliegenden regulativen Fehlleistung ist besonders wichtig, daß in einer analogen zweiphasischen Regulation Hyperglykämien nach initialer Drosselung der Hormonproduktion in der NNR eine als Stress Folge deutbare Hyperaktivität der NNR mit vermehrter Hormonausschüttung bewirken, die geeignet ist, das diabetische Syndrom zu aggravieren (S. 261) (352—354). Die nach Pankreasrektomie eintretende Degeneration der die Glucocorticoide produzierenden Zona fasciculata (355) ist offenbar die Folge anhaltender funktioneller Überlastung der NNR.

Homöostatische Funktionen der Leber im Rahmen der Steuerung der Insulinwirkung sind zuerst von Soskice und Mitarbeitern als zentrale Faktoren im Mechanismus der Konstanzhaltung des Blutzuckerniveaus erkannt worden, ohne daß es bisher gelungen wäre, die Individualität dieser teilweise gegensätzlich auf Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin wirkenden Faktoren eindeutig zu erkennen. Hormonartige Wirkstoffe der Leber verstärken die Insulinwirkung in der Peripherie (S. 243) und es scheint, daß die Insulinwirkung von einer normalen Leberfunktion abhängig ist, da Glucosebelastungen bei hepatektomierten Tieren mit intaktem Pankreas zu diabetischen Blutzuckerkurven, bei pankreaslosen insulinbehandelten Tieren mit intakter Leber dagegen zu normalen Toleranzkurven führen (356). Damit stimmt überein, daß das leberlose Tier infolge schwerster Störungen seines Kohlenhydratstoffwechsels nicht lebensfähig ist (357), während Ratten und Kaninchen ohne Inselsystem vorausgesetzt, daß außergewöhnliche Belastungen vermieden werden, bei normalem Blutzucker und gutem Allgemeinbefinden lange Zeit am Leben bleiben (S. 257) (358). Das gleiche gilt für das sog. Houssay-Tier (S. 267). Hier liegt offenbar ein phylogenetisch altes Vermögen der Leber zur Primitivregulation des Blutzuckers vor, dessen Versagen ebenso den diabetischen Verlauf des Glucosetoleranzversuches im toxischen Leberschaden hervorruft wie zum Stoffwechselphänomen des Pankreasdiabetes beiträgt; dieser ist ja infolge des Ausfalls hypotroper Wirkstoffe des Pankreas stets mit Leberschädigungen verknüpft, die durch Insulin nicht zu beseitigen sind (359—361) (S. 635). Auf der anderen Seite wirken die Leberinsulinase (S. 249) und die in der Leber gebildeten Hexokinasehemmstoffe von Lipoproteidcharakter (S. 266) dem Insulin entgegen, und ihr Verschwinden bei der Entwicklung von Leberparenchymschaden kann eine scheinbare Verbesserung der Kohlenhydrattoleranz und (bei Diabetikern) eine Verringerung des Insulinbedarfes bewirken (S. 266). Ebenso kann sich die Tatsache auswirken, daß das für die Blutzuckerbildung unmittelbar verantwortliche Enzym Glucose-6-phosphatase nur in der intakten Leber gebildet wird und bei Leberkrankheiten weitgehend aus diesem Organ verschwindet (362), was zur Blutzuckerabnahme führen muß. In dieser Hinsicht ist also die Leber als Produzent insulinantagonistischer oder vom Insulin gehemmter Wirkstoffe dem A-Zellsystem des Pankreas dem HVL und der NNR an die Seite zu stellen, und eine Leberschädigung kann je nach der Natur des sich an der Leber abspielenden Prozesses einmal eine Verringerung und ein anderes Mal eine Intensivierung der Insulinwirkung zur Folge haben, also einen bestehenden Diabetes ungünstig oder (scheinbar) günstig beeinflussen.

Die Tatsache, daß Insulin die Bildung und den Durchsatz von energiereichem Phosphat fordert (S. 246), erklärt den Einfluß des Vitamins B₁ (Thiamin) auf das diabetische Stoffwechselgeschehen, da die Überführung dieses Vitamins in seine Wirkform (Thiaminpyrophosphat (ThPP), Cocarboxylase) nur mit Hilfe von ATP möglich ist, als indirekt von der Anwesenheit des Insulins abhängt (363). Dement-

Mechanismus der Gluconeogenie

oxydation in der Leber (492) Im Gegensatz zum Leberglykogen wird das Muskelglykogen durch NNR Glykosteroid kaum beeinflusst (431) Die in vitro gefundene Hemmung der Glykogensynthese in den extrahepatischen Organen durch Steroide (493, 494) ist wahrscheinlich ein unspezifischer Oberflächeneffekt Auch der zur Erklärung des Einflusses von Cortison auf das Muskelglykogen herangezogene Inhibitor effekt des Hormons gegenüber der Muskelphosphorylase ist unspezifisch, da er durch Progesteron und Testosteron ebenfalls hervorgerufen wird (495)

Die eigentliche biologische Leistung der Glykosteroid der NNR, die *Gluconeogenie* kommt auf drei Wegen zustande Als Quelle der durch Gluconeogenie neugebildeten Kohlenhydrate (Glucose und Glykogen) dienen einmal *Zwischenprodukte der Glykolyse* (120, 435, 496—498) Dieser Vorgang der Gluconeogenie aus Lactat und Pyruvat (120, 435, 496—498) scheint eine endokrin gesteuerte Umkehr des Glykolyseprozesses darstellt im wesentlichen eine verstärkte Durchsats des Pyruvats durch die synthetisierende Kette der Glykolysefermente erfolgt Die Erhöhung des Blutpyruvatspiegels ist ein charakteristisches Kennzeichen des Steroiddiabetes (463, 499), hervorgerufen durch die Irreversibilität der nur auf Umwegen ruckläufigen Enolase- und der dadurch erzeugten Anstau von Pyruvat

Die zweite und physiologisch bedeutsamste Quelle der unter NNR Einfluß neu gebildeten Kohlenhydrate ist das *Eiweiß* (431, 433, 438) In der ersten Phase dieses Vorganges wird körpereigenes Eiweiß in vermehrtem Umfang ab und zu Zwischenprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels umgebaut („protein catabolic effect“) der dabei freigesetzte Stickstoff wird als Harnstoff oder (soweit er dem Nucleinsäureanteil der Nucleoproteide entstammt) als Harnsäure ausgeschieden (500) Glykosteroid (und durch ihre Vermittlung auch ACTH) verursachen also in dem Maße, wie Körperprotein umgesetzt wird, bei Säugetier und Mensch eine Zunahme des Aminosäurestickstoffes im Blut und der Stickstoffausscheidung im Harn mit Negativwerden der Stickstoffbilanz (431, 438, 500, 501) sowie eine Verminderung des Eiweißansatzes die als Wachstumshemmung in Erscheinung treten kann (502, 503) Umgekehrt kann Adrenalectomie den Blutaminosäuregehalt herabsetzen und Eiweißansatz (Wachstum) anregen (503, 504, 505, 506) Das Kernstück der glykoneogenetischen Umwandlung von Eiweiß in Kohlenhydrat unter dem Einfluß der NNR ist die Desaminierung oder Transaminierung der Aminosäuren zu stickstofffreien Produkten (v. Ketosäuren) die als Zwischenprodukte der Kohlenhydratsynthese dienen können Die vorangehende Proteolyse stellt offenbar nur einen dem Massenwirkungsgesetz gehorchenden Zubringerdienst dar, dessen Intensivierung durch die NNR (507, 508) also wohl sekundärer Natur ist Die Bildung von Kohlenhydraten aus glucoplastischen Aminosäuren (S. 237) wird durch Adrenalectomie in vivo und in vitro blockiert (435, 509, 510) umgekehrt steigt nach Cortison der Leberglykogengehalt proportional der Abnahme des Gehaltes der Leber an Asparaginsäure und Glutaminsäure (511), wobei die Glutaminsäure (513) unter dem Einfluß der Glykosteroid oxydativ desaminiert oder transaminiert wird Mit diesen Abbauvorgängen steht auch die bei Steroiddiabetes beobachtete Abnahme des Blutglutathions im Zusammenhang (500, 514, 515) Es ist danach anzunehmen, daß im wesentlichen die desaminierenden und transaminierenden Fermente in Leber und Niere durch die Glykosteroid in irgendeiner Form aktiviert werden (129) Da ein Teil dieser Enzyme der Mitwirkung von Pyridoxalphos-

daß der Gehalt des Pankreas an Glucagon bei Diabetes normal (386), der an Insulin stets vermindert ist (S 248) und daß es gelingt, bei gefütterten Ratten und Hunden durch Injektion von in Öl suspendiertem Glucagon, also durch Anlage eines Glucagondepots, einen schweren Diabetes mit hochgradiger Glykosurie und A Verlusten hervorzurufen (387)

Die Rolle des Glucagons in der Diabetesätiologie war lange umstritten, da Injektion von wäßrigen Glucagonlösungen wohl vorübergehende Hyperglykämien, aber keinen echten Diabetes hervorrufen kann. Dies beruht darauf, daß Glucagon im Organismus und zwar in der Leber, fermentativ sehr schnell abgebaut wird, das glucagonzerstörende Enzym ist wahrscheinlich identisch mit der Insulinase, da der enzymatische Glucagonabbau in der Leber durch Insulin kompetitiv gehemmt wird (388). Eine weitere Ursache für die Schwierigkeiten der Erzeugung eines experimentellen Glucagondiabetes liegt darin, daß die Zuckerverwertung in der Peripherie durch Glucagon nicht beeinträchtigt wird (389) und die diabetogene Wirkung des Glucagons von der Anwesenheit reichlicher Glykogenreserven in der Leber abhängt (390). Werden diese Reserven bei der Ratte unter dem Einfluß wiederholter Glucagoninjektionen zur Blutzuckerbildung verbraucht, so bewirken weitere Glucagongaben keine Hyperglykämie mehr, sondern eine mit der Anzahl der Injektionen zunehmende Blutzuckersenkung, die bis zur Schockgrenze gehen kann (391). Diese „paradoxe“ Glucagon Hypoglykämie erklärt sich damit, daß Glucagon neben seiner glykogenmobilisierenden Wirkung eine langanhaltende, intensive, insulinunabhängige Verstärkung der peripheren Glucoseverwertung hervorruft (392–393a), die jedoch nicht von vermehrter extrahepatischer Glykogenbildung begleitet ist (393b). Die Notwendigkeit des Leberglykogens für die hyperglykämieerzeugende Glucagonwirkung geht auch daraus hervor, daß Glucagon weder beim hepatektomierten Tier (395) noch bei leberkranken Menschen den Blutzucker erhöht (394–410).

Umgekehrt läßt sich sagen, daß bei experimenteller Ausschaltung der A Zellen der Pankreasinseln durch spezifische Zellgifte wie Synthalin oder p Aminobenzolsulfonamidisopropylthiodiazol (IPTD) der Blutzucker je nach der Dosierung des A Zellgiftes abnimmt oder unter Auftreten schwerer Schocksymptome völlig verschwindet (396, 397), ein Beweis für die wichtige Funktion der A Zellen und des Glucagons im Rahmen der Blutzucker Homöostase. Die nach A Zellzerstörung eintretende Hypoglykämie geht mit einem fast völligen Schwund des Leberglykogens einher, ein Hinweis darauf, daß die nach A Zellausfall zu beobachtenden Stoffwechselphänomene weitgehend durch ein funktionelles Übergewicht des Insulins bestimmt sind. Werden

die A Zellen zerstört, so tritt ein Diabetes auf, der durch die Wirkung des Insulins

in ihren biologischen Effekten weitgehend kompensieren, und daß die in der Normoglykämie zum Ausdruck kommende Balance im Zuckerhaushalt nur möglich ist, wenn beide Hormone anwesend sind oder beide fehlen (396). So wird auch der nach

wirken die Arylsulfonylharnstoffderivate (BZ 55, S 249) bei Alloxandibetes wirkungslos sind (398, 399), kann ihr Angriffspunkt nicht, wie vermutet worden ist (400) in den A Zellen gesucht werden, dies entspricht auch dem histologischen Befund (398–401).

ste

Fu

selanomalien bei Diabetes eine wesentliche Rolle spielt

Neben der verstärkten Zuckerneubildung aus Glykolysezwischenstufen, Eiweiß und Fett nimmt auch, obwohl in geringerem Umfang, eine Herabsetzung der Glucoseverwertung in der Peripherie an der Ausbildung des diabetogenen Effektes der $\Delta\Delta$ Steroide teil offenbar auf Grund eines Antagonismus gegenüber Insulin. Beim Normalen aber nicht beim Patienten mit Insulinmangeldiabetes, kann diese Herabsetzung nach einiger Zeit durch die Aktivierung der B Zelltätigkeit (vermehrte Insulinsecretion) wieder ausgeglichen werden. Der eigentliche periphere, insulinantagonistische Effekt der in einer Hemmung der Glucose (226, 535) und Phosphat (536) Aufnahme in die Zellen und einer Blockierung der Muskelglykogenbildung (537) zu bestehen scheint ist keine unmittelbare Leistung der Glykosteroide, da diese selbst in diabetogenen Dosen keine Oxydationshemmung der Glucose zu CO_2 bewirken (481, 538), viel mehr scheint es sich bei dieser Hemmung der peripheren Insulinwirkung um den Effekt eines Eiweißkörpers zu handeln, der unter dem Einfluß des Cortisols in Gegenwart des Wachstumshormons der Hypophyse (STH) in der Leber synthetisiert wird und den Charakter eines β Lipoproteids besitzt (539-624). Dieses Lipoprotein welches spezifisch den Glucose, aber nicht den Galactosetransfer durch die Zellmembran hemmt (540) also ein typischer Insulinantagonist ist (S. 271), wird allerdings durch Insulin nicht vollständig neutralisiert, was auf einen weiteren, insulinunabhängigen Angriffspunkt seiner Wirkung hinweist (541). Es scheint, daß dieser zusätzliche Effekt in einer echten Hemmung der Hexokinase besteht (542) die schwer von dem Antinsulineffekt zu trennen ist und 1945 Conn und Mitarbeiter zu der Annahme veranlaßt hat, daß die Insulinwirkung an der Hexokinase angreife (S. 245). Das hexokinaseshemmende β Lipoprotein ("secondary humoral factor", BORCHSTEIN) findet sich im Blut bei menschlichem und *Alloxandibetes* (539, 542, 543-624), es ist scharf zu unterscheiden von den bei Insulinresistenz auftretenden Insulinantikörpern, die der γ Globulinreihe angehören (544, 545). Die Bildung des insulinantagonistischen β Lipoproteids in der Leber erklärt das Vorkommen von scheinbaren Zuckertoleranzsteigerungen und Diabetesheilungen bei Leberinsuffizienz.

Charakteristisch für die durch Glykosteroide hervorgerufenen Diabetesformen ist die Tatsache daß die sie begleitende Glucosurie weit größer ist als der meist geringfügigeren Hyperglykämie nach zu erwarten wäre, und bereits bei normaler Glucosetoleranz und normalem Blutzuckerspiegel auftreten kann (546). Das weist auf einen renalen Angriffspunkt der Glykosteroide hin. Tatsächlich hat sich gezeigt, daß Cortisol (547-548) und ACTH (548, 549, 550) die Nierenschwelle der Glucose auf etwa die Hälfte herabsetzen, und daß dies auf einer Zunahme der Glomerulusfiltration bei gleichzeitiger absoluter oder relativer Verminderung der tubularen Rückresorption beruht (548). Offenbar sind die renalen Schwangerschaftsglucosurien, die in echten Diabetes übergehen können, zum großen Teil interrenal mitbedingt. Analog dem Insulin und dem Glucagon lösen die Glykosteroide bei verstärkter Produktion im Organismus Gegenregulationen aus, die ihre diabetogene Wirkung abschwächen und der Tendenz dienen, den Kohlenhydratumsatz homöostatisch auf ein mittleres Maß einzuregulieren. Der sinnfälligste Ausdruck dieser Gegenregulation ist die Aktivierung des Inselapparates mit einer morphologisch besonders eindrucksvollen Leistungssteigerung der B Zellen (479, 551, 553a) jedoch ohne Veränderung der A/B-Rela-

lost welche für den zweiphasischen Verlauf der Insulin Blutzuckerkurve verantwortlich ist (339 415 341 416) (S 254) aber es liegen keine Beweise dafür vor daß die diabetische Hyperglykämie und Glucosurie auch nur teilweise unmittelbar durch eine Mehrproduktion oder erhöhte Wirksamkeit des Insulinantagonisten Adrenalin verursacht wird Dies ist schon deshalb unwahrscheinlich weil Adrenalin im Organismus sehr schnell durch das Ferment Aminoxydase zerstört wird (Weil MAHERBE) Die im akuten Versuch durch Adrenalininjektion erzeugbare Hyperglykämie und Glucosurie beruht darauf daß Adrenalin den Gehalt der Leber und Muskulatur an aktiver Phosphorylase (durch vermehrte Umwandlung inaktiver Phosphorylase B in wirksame Phosphorylase A) erhöht und so am Ganztier (417) im isolierten Muskel (418 419) und im Leberschnitt (408) einen erhöhten Glykogenzerfall bewirkt der zunächst eine Anhäufung von Glucose und Fructose 6 phosphat zur Folge hat (421) Diese beiden Ester sind Hemmstoffe der Hexokinase (422) und führen durch Blockierung dieses Enzyms eine diabetische Stoffwechselsituation (erhöhte Zuckerproduktion in der Leber verminderte Zuckerverwertung in der Peripherie) (423 424) herbei Andererseits führt die Verminderung der Zuckeroxydation im Muskel durch Adrenalin zu vermehrter Freisetzung von Milchsäure die ins Blut gelangt und der Leber angeboten wird wo sie wieder in Glykogen zurückverwandelt wird und so die durch Glykogenolyse bedingten Glykogenverluste ausgleicht (425) Der Leberglykogengehalt wird also durch Adrenalin trotz verstärkter Glykogenolyse nicht wesentlich verändert im Gegensatz zu den Verhältnissen unter Glucagonwirkung (S 257)

Wichtiger für die Diabetesätiologie ist möglicherweise die Tatsache daß Adrenalin als Vermittler der Reize von Stress Situationen durch Stimulation des HVL einen diabetogenen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausüben kann

Nebennierenrindenhormone und Corticotropin (ACTH)

Die vor mehr als 20 Jahren gemachte Entdeckung daß Injektion von Nebennierenrinde (NNR) Extrakten die Stoffwechselsituation pancreatektomierter Hunde verschlimmert (426) und umgekehrt Adrenalectomie den Pancreas und Alloxan diabetes bei Katze und Hund zum Verschwinden bringen kann (427) waren erste Hinweise auf die maßgebende Rolle der Nebennierenrinde in der Genese der diabetischen Stoffwechselstörung Schon viel früher war den Klinikern die Häufigkeit der Koinzidenz von Diabetes und NNR Adenomen aufgefallen (428) und in Übereinstimmung damit ließ sich zeigen daß auch der menschliche Spontandabetes durch Insuffizienz oder Ausschaltung der Nebenniere wesentlich gebessert wird (429 430) Auch bei der partiell pancreatektomierten Ratte bewirken Gaben von NNR Extrakten oder Hormonen eine Exacerbation des durch Adrenalectomie zum Verschwinden gebrachten Diabetes (431 432) und verschlechtern eine schon vorhandene diabetische Stoffwechsellaage bei erhaltenen Nebennieren (431 433) Dem entspricht die Erfahrung daß adrenalectomierte alloxandiabetische Tiere sich durch stark erhöhte Insulinempfindlichkeit oder was dasselbe bedeutet verminderten Insulinbedarf auszeichnen (434) und umgekehrt Injektion von diabetogenen NNR Hormonen eine Insulinresistenz bewirkt die allerdings von der durch das Wachstumshormon des HVL und der durch Insulinantikörper erzeugten Insulinresistenz scharf zu unterscheiden ist (436a) Die diabeteserzeugende Qualität der NNR Extrakte ist an die darin enthaltenen Steroidhormone in erster Linie an Cortison und Hydrocortison geknüpft während Corticosteron und 11 Dehydrocorticosteron wesentlich schwächer wirksam sind (431) (Tab 5a) Auch das Progesteron weist eine wenn auch schwache diabeto-

spezifisches Protein ist (564), dessen Wirkungen jeweils nur Schlüsse auf den physiologischen Wirkungsmodus zulassen, wenn sie bei der homologen Tierart studiert werden. So ubt beim Rhesusaffen offenbar nur arteigenes nicht aber Rinder- oder Schweine STH einen Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel aus (556) und dasselbe scheint für den Menschen zu gelten, der gegenüber dem handelsüblichen Rinder STH weitgehend resistent ist, aber auf Überproduktion des arteigenen STH (bei Acromegalie) mit Diabetes reagiert. Diese meist nicht hinreichend berücksichtigten Tatsachen erschweren die Aufklärung des Modus der diabetogenen STH Wirkung erheblich. Hinzu kommt eine ungewöhnliche Vielfältigkeit der Effekte dieses Hormons, der man durch ihre Einteilung in solche direkter und indirekter Natur nur annähernd Rechnung tragen kann. Darüber hinaus muß scharf unterschieden werden zwischen dem echten durch kurzfristige Verabfolgung von STH ausgelosten „idiopathischen“ STH Diabetes und dem durch lange fortgesetzte STH Behandlung hervorgerufenen permanenten oder „metahypophysären“ Diabetes (323, 555, 567) der in Wirklichkeit ein Insulinmangeldiabetes ist (S. 253). Nur der erstgenannte Diabetestyp interessiert an dieser Stelle.

Das Verständnis dieses durch STH Überproduktion oder Überdosierung ausgelosten „idiopathischen“ Diabetes setzt eine genaue Analyse der Stoffwechseleffekte dieses Hormons voraus. Soweit die an Widersprüchen reiche STH Literatur eine solche Analyse zuläßt, ergibt sie das Vorhandensein unmittelbarer Stoffwechseleffekte neben solchen deren Zustandekommen von der Mitwirkung anderer Hormone abhängig ist.

Der wichtigste (und vielleicht einzige) unmittelbare Stoffwechseleffekt der beim Menschen nach Injektion von reinem STH beobachtet wird ist eine *Intensivierung des Fettabbaus bis zur Ketonkörperstufe* (568) die wahrscheinlich darauf beruht daß STH die für die β Oxydation der Fettsäuren erforderlichen Beträge an Coenzym A — offenbar durch Förderung der Coenzym A Synthese — zur Verfügung stellt (569). Die hochgradige Ketonkörperproduktion im schweren Diabetes ist wesentlich durch eine verstärkte STH Produktion mitbedingt. STH erhöht den Bedarf an der für die Coenzym A Synthese benötigten Pantothenensäure (570) und den Gehalt der Leber an Coenzym A (569) es ist bei Pantothen säuremangel wirkungslos (571). Als Initialsymptom dieses Coenzym A Effektes wird eine Steigerung des Fettgehaltes der Leber beobachtet sie ist der Ausdruck eines verstärkten Fetttransportes aus den Depots zum Ort des Abbaus dessen Resultat bei Mensch, Ratte und Maus ein Anstieg des Ketonkörperspiegels im Blut ist (572–573–575). Die schon lange bekannte Fettspeicherung im Organismus hypophysektomierter Tiere (574) kann als Negativ dieses Effektes gedeutet werden. Die Leber STH behandelte Ratten produziert auf Grund erhöhter Aktivität der Fettsäureoxydasen zwei bis dreimal mehr Acetessigsäure als die unbehandelten Tiere (575–576) wobei die Acetessigsäure offenbar durch Rekondensation von Acetatresten gebildet wird welche infolge des gleichzeitigen Sistierens der Kohlenhydratoxydation nicht dem normalen Abbaumodus über den Citronensäurecyclus unterliegen können. Die Steigerung des Fettsäureabbaues unter STH ist unabhängig von der NNR (577) sie wird begleitet von einer entsprechenden Abnahme des RQ und führt — infolge der Vermehrung des bei den Dehydrierungsreaktionen des Fettabbaues anfallenden Reduktionsäquivalentes (H Atome) — zu einer vermehrten Bildung von reduzierten Cofermenten (DPNH) (578). Durch dieses „high fat metabolic pattern“ welches den erhöhten Fettumsatz als Primärphänomen der STH Wirkung kennzeichnet, wird sowohl Kohlenhydrat als auch Eiweiß eingespart. Es wird also — ohne jede qualitative Beeinflussung der Einzelreaktionen des Kohlenhydrat

Sie ist weniger deutlich bei Hund und Katze, die weitgehend resistent gegenüber den Glykosteroiden hinsichtlich ihrer diabetogenen Wirkung sind und von denen der Hund sogar durch Cortison vor der diabeteserzeugenden Wirkung des STH geschützt wird (442). Worauf diese Speziesabhängigkeit der Cortisonwirkung beruht, ist noch nicht sicher bekannt. Der Mensch verhält sich gegenüber Cortison ebenso wie die Ratte, reagiert also je nach der Höhe der Cortisondosis mit einer prädiabetischen (nur am Verlauf der Glucosebelastungskurve erkennbaren) Stoffwechsellage oder einem manifesten Diabetes, der sich entweder isoliert als solcher (in Form des „Steroiddiabetes“, s. u.) oder in Kombination mit einem Diabetes auf Insulinmangelbasis entwickelt (436a, 443) und im zweiten Falle einen bestehenden leichten Diabetes verstärken oder eine latente Insulinmangelsituation manifest und diagnostizierbar machen kann (444, 445). Ein solches Manifestwerden eines Diabetes kann durch jede Art eines die NNR-Inkretion steigernden „stress“ (Verbrennungen, Verletzungen) bewirkt werden (416a, 416b). Auch kann diejenige Hoherstellung des Blutzuckers, die beim Insulinmangel-Diabetiker für die Normalisierung der Zuckerwertung erforderlich ist (S. 218), nur durch Verstärkung der Zuckerneubildung, also Stimulierung der NNR-Inkretion, erreicht werden. Jede Hyperglykämie bewirkt schon an sich eine Ausschüttung von Glykosteroiden in der NNR (351). Dies rechtfertigt die Vermutung, daß sich bei schwerem Diabetes oder Diabetes mit progredientem Verlauf stets eine NNR-Überfunktion dem ursprünglich allein vorhandenen Insulinmangel superponiert. Für den Alloxan-diabetes ist das Vorliegen einer solchen Kombination von Insulinmangel und Hyperaktivität der NNR bereits sichergestellt, von verschiedenen Forschergruppen ist der Nachweis einer Überproduktion von Glykosteroiden im alloxandiabetischen Organismus durch histologische und biochemische Untersuchungen erbracht worden (122, 124, 125, 447, 448, 449, 450) und chemische Zerstörung der glykosteroid produzierenden Zona fasciculata mildert die Hyperglykämie nach Alloxangaben trotz gleichzeitigen Unterganges der B-Zellen des Inselapparates (451), woraus die Abhängigkeit der Alloxanhyperglykämie von der NNR klar hervorgeht. Auch der Pancreasdiabetes des Hundes weist deutliche Zeichen einer verstärkten Aktivität der NNR auf (452). Selbst beim Phlorizindiabetes der Ratte, der durch Adrenalectomie zum Verschwinden gebracht und durch Cortison verstärkt werden kann, spielt die Superposition eines Glykosteroideffektes eine Rolle (453). Im Falle des menschlichen Spontandiabetes ist das Vorliegen einer oft extremen NNR-Überfunktion einmal im Stadium der Acidose und des Præcomas auch dann als erwiesen anzunehmen, wenn ursprünglich nur ein reiner (juvener) Insulinmangeldiabetes vorlag, vor allem aber auch bei älteren Patienten mit sthenischem Körperbau und relativ guten Insulinreserven („maturity onset diabetes“, S. 248), deren Stoffwechselsituation durch diese Produktion diabetogener NNR-Hormone weitgehend gekennzeichnet ist (454, 455, 456). Sehr bedeutsam ist die Feststellung (497), daß beim kindlichen Diabetes, der eine besonders schwere Form des Insulinmangeldiabetes darstellt, stets eine Überfunktion der NNR vorliegt. Die Hyperglykämie und der Stoffwechsel durch ausreichende diabetischen Kindern im Alter so mehr erhöht, je ausgeprägter der Insulinmangel in Erscheinung trat.

Diese NNR-Überfunktion kann bei langlebigem Bestehen des Diabetes Anlaß zur Entwicklung der gefürchteten Spätkomplikationen (Kimmelstiel-Wilson-Syndrom, Retinopathie) geben (457, 458, 459a). Der kausale Zusammenhang zwischen der

auf das endokrine System ausübt, geschaffen werden. Die eigentliche diabetogene Wirkung des STH geht also von diesen indirekten biologischen Leistungen des Hormons aus.

Es steht heute fest, daß ein Teil der Stoffwechseleffekte des STH durch den Inselapparat des Pankreas vermittelt wird (*mittelbare STH-Wirkungen*). Das gilt besonders für die Wachstumswirkung des STH, deren Manifestierung von einer ausreichenden Insulinsekretion (oder Insulinversorgung) abhängig ist (SALTER und BEST, YOUNG 1951). Radioaktives (^{131}J -) STH wird nach Injektion bevorzugt im Pankreas fixiert (603). Noch bevor das oben geschilderte „high fat metabolic pattern“ sich auswirkt, kommt es unter dem Einfluß von STH zu einer akut einsetzenden Ausschüttung von *Insulin* (604). Unter STH-Einwirkung nimmt der Gehalt des Pankreas an extrahierbarem Insulin beim Hund bis auf Spuren ab (von 8,1 auf 0,52 E/kg (605)), gleichzeitig nimmt die Insulinaktivität des Blutes bei Hund und Katze erheblich zu, jedoch nicht nach Pankreatektomie (606, 607a). Dasselbe gilt für den Menschen. Die Plasma-insulinaktivität ist bei Akromegalie signifikant erhöht, bei Panhypopituitarismus herabgesetzt (608). Bei der Ratte ist der Nachweis der entsprechenden STH-Wirkung bisher allerdings nicht einwandfrei gelungen (607a). Diese Insulinausschüttung manifestiert sich in einer Reihe typischer Insulineffekte, so einer Steigerung der Glucoseaufnahme und Zuckeroxydation in der Muskulatur (609, 622), einer Verbesserung der Glucosetoleranz (610), einer (vorübergehenden) Drosselung der Fettoxydation (572), einer in Wachstumswirkung sich äußernden Intensivierung des Eiweißansatzes (207a) und einer Blutzuckersenkung (584), deren Insulinabhängigkeit daraus hervorgeht, daß sie nach Ausschaltung des β -Zellsystems der Pankreasinseln ausbleibt. Bei der hungernden Ratte hat STH-Injektion eine schnell eintretende Hypoglykämie zur Folge, die nach Ausschaltung der glykoneogenetischen Funktion der NR (Adrenalektomie) lebensbedrohende Ausmaße annehmen kann (584). Diese blutzuckersenkende Wirkung wird nach Pankreatektomie ebenso vermißt wie die durch STH bewirkte Stickstoffretention (590, 604), ist also im wesentlichen durch ver-

nach STH Gaben auftretende Hypoglykämie nicht ausschließlich durch vermehrte Insulinabgabe seitens des Pankreas, sondern auch durch erhöhte Freisetzung von Insulin aus seiner Bindung an die Gewebe (S. 247) bedingt (614), da auch beim soeben pankreatektomierten Tier noch eine Tendenz zu akuten hypoglykämischen Reaktionen auf STH Applikation nachweisbar ist (615, 616). Diese Tendenz ist bei früher pankreatektomierten, mehrere Tage ohne Insulin belassenen Tieren nicht mehr nachweisbar (617). Diese durch STH geforderte Ausschüttung von Insulin aus dem Pankreas und den in den extrapancreatischen Geweben eventuell vorhandenen Insulindepots ist nicht auf einen unmittelbar glandotropen, an den insulinabgebenden Zellen angreifenden Sekretionsreiz zu beziehen, sondern darauf, daß STH ganz allgemein den *Insulinbedarf der extrapancreatischen Gewebe vergrößert* (604, 618, 619a). Auf dem Wege über eine Erhöhung des Insulinbedarfs bessert STH auch beim Menschen die Symptome des Hyperinsulinismus bei Inselzelladenomen (619b). Die Steigerung des Insulinbedarfs der Gewebe durch STH ist besonders dann auffällig, wenn kein Insulin zur Verfügung steht, etwa beim Pankreas- oder metahypophysären Diabetes. In diesem Fall bewirken schon geringe STH-Dosen eine akute Verschlimmerung des Diabetes und eine Erhöhung des Insulinbedarfs auf das Vier- bis Zehnfache. Dieser STH-bedingte Insulinhunger, der offenbar dem Zweck dient, vermehrt Insulin in den Ge-

resultiert der infolge sekundärer Erschöpfung des Inselapparates permanent werden kann (metagestationärer Diabetes) (476) wobei jedoch die Möglichkeit gegeben ist daß an diesem Permanentwerden auch die diabetogene Wirkung des Prolactins (S 272) beteiligt ist. In der Amnionflüssigkeit diabetischer Gravidar ist der Corticosteroidgehalt gegenüber dem bei normalen Schwangeren erhöht (477). Kinder diabetischer Mütter scheiden während der ersten Lebenswoche im Harn stark vermehrte Mengen von 11 Oxy und 11 Deoxycorticoiden sowie von 11 Ketosteroiden interrenaler Herkunft aus und sprechen verstärkt auf ACTH an (478). Das erhöhte Körpergewicht die an die Cushing'sche Krankheit erinnernde Gesichtsförm, die Ödemneigung und Hypokaliämie weisen auf eine NNR Überfunktion bei diesen Kindern hin (478). Doch kommt es nicht zu einer dauernden diabetischen Stoffwechsellaage da die sekundär durch Cortison bewirkte B Zellenhyperplasie (479) ihr auf die Dauer erfolgreich entgegenwirkt.

Bleibt die NNR Überfunktion lange Zeit wirksam oder wird Cortison über lange Zeit hinweg verabfolgt so kann der zunächst sich entwickelnde Steroiddiabetes infolge Überlastung und Schädigung des β Zellsystems in einen permanenten metacorticoiden Diabetes übergehen der auch nach Wegfall der auslösenden Steroidwirkung bestehen bleibt (326 480). Die Differenzierung beider Diabetesformen bereitet in praxi allerdings Schwierigkeiten.

Die diabetogene Wirkung der Glykosteroide (und des ihre Produktion stimulierenden ACTH) beruht im wesentlichen auf einer Steigerung der Gluconeogenie (Zuckerneubildung) aus Material von Nichtkohlenhydratcharakter (431 481) (S 234). Der Mechanismus vermehrter Gluconeogenie unter Einwirkung der NNR Hormone konnte durch Isotopenversuche in seine Komponenten aufgegliedert und analysiert werden (Tab 50). Das im Verlauf der Zuckerneubildung zunächst entstehende Primärprodukt ist offenbar Glucose 6 phosphat (S 236). nach Cortisongaben ist der Gehalt von Leber und Muskulatur an Glucosephosphorsaureestern erhöht (482). Dieses Primärprodukt unterliegt sogleich einer weiteren Umsetzung in zwei Richtungen. Es wird einmal in einem gegenüber der Norm verstärkten Ausmaß in freie Glucose verwandelt da unter dem Einfluß der Glykosteroide (besonders von Cortison und Hydrocortison) das diese Umwandlung katalysierende Ferment Glucose 6 phosphatase in der Leber eine bis auf das Dreifache erhöhte Aktivität aufweist (483 190 251). dasselbe ist beim Alloxandibetes der Fall der mit einer Steigerung der NNR Incretion einhergeht (251). Auf diese Weise kommt die Hyperglykämie beim interrenal bedingten Diabetes zustande. Der gesamte übrige Anteil des neugebildeten

werden kann (431 485 486 487). Auf diese Weise erklären sich die hohen Konzen

von Alloxandibetes nach Adrenalectomie (125). Auf

Verordnung von Glucose im Sinne erhöhter *vis a tergo* beteiligt sondern auch eine Hemmung des Glykogenabbaus (487 490) die vielleicht über eine Beeinflussung des Enzyms Glucomutase zustande kommt (491) und eine Hemmung der Kohlenhydrat

der A Zellen in den Inseln (631) wird durch STH rückgängig gemacht (632) Speicherversuche mit ^{131}J markiertem STH ergaben, daß STH im Inselsystem normaler und alloxandiabetischer Tiere, wahrscheinlich in den A Zellen, gespeichert wird (633a) andererseits scheint STH nach Schädigung oder Zerstörung der A Zellen seine diabetogene Wirkung zu verlieren (633b, 391) Offenbar wirkt STH auch als echter Stimulus der Glucagonproduktion ('alphacytotroper Faktor', FEVER) und somit als ein Wirkstoff, der die Gesamtincretin der Inseln auf ein höheres Niveau hebt Die dabei zunächst gewährte Koordination und Äquivalenz der A und B Zellaktivität kann aber bei protrahierter STH Überproduktion infolge der besonders schnell eintretenden Überlastung der B Zellen zu einer isolierten Erschöpfung der Insulinbildung führen, die zusammen mit der anhaltenden Ausschüttung des blutzuckersteigernden Glucagons einen manifesten Diabetes hervorrufen kann

Pluriglanduläre Korrelationen des Hypophysenvorderlappens

Der diabetogene Effekt des STH ist nicht völlig unabhängig von anderen HVL-Hormonen Dies zeigt schon die bedingende oder auslösende Wirkung ('permissive action') unterschwelliger ACTH Dosen (S 267) gegenüber STH, dazu kommt daß die durch STH bewirkte primäre Insulinausschüttung aus dem Pankreas bei hypophysektomierten Tieren erheblich geringer als beim Normaltier ist (605) und STH wahrscheinlich nur in Gegenwart eines anderen (von ACTH verschiedenen) HVL Hormons den Plasmainsulinspiegel erhöht (606) Auch die Produktion des insulinaktivierenden Lipoproteids unter STH hängt von der Gegenwart kleiner ACTH oder Cortisonmengen ab (624) Daraus geht hervor, daß die HVL Hormone sich gegenseitig in ihrer kohlenhydratstoffwechselwirkung aktivieren oder ergänzen Das gilt vor allem für das Hormonpaar STH ACTH (561) dessen zweiter Partner ja die gesamte Skala der glykoneogenetischen NNR Effekte in den diabetogenen Wirkungskomplex einbringt Auch das Prolactin, dessen diabetogene Wirkung gesichert ist (330) scheint mit dem STH zusammen zu wirken, welches in der Lactationsperiode die Milchproduktion fordert (634) Prolactin wirkt dadurch auf den kohlenhydratstoffwechsel, daß es primär die Wirkung des Insulins in der Peripherie ausschaltet (635a) Auf diese Weise kommt es zu kompensatorischer Aktivitätssteigerung der B Zellen mit anschließender Degranulation und Erschöpfung des B Zellsystems (330) Der eigentliche Antiinsulineffekt des Prolactins ist unabhängig vom Pankreas, greift also nicht am Glucagon an und wird auch am hypophysen- und nebennierenlosen Tier beobachtet (635 636 637) Der physiologische Sinn der „diabetogenen“ Wirkung des Prolactins ist wohl darin zu erblicken, daß dieses Hormon der durch die reichliche Zuckerbildung in der Milchdrüse während der Lactation gesetzten Gefahr der Hypoglykämie und Glucoseverarmung des übrigen Organismus entgegenwirkt (635a) Schließlich ist auch für das thyreotrope Hormon (TSH) eine aktivierende Wirkung auf das STH sichergestellt (635b) Auch dieser Effekt konnte über den Haushalt des für den kohlenhydratstoffwechsel unentbehrlichen Coenzym A zustande kommen Obwohl nämlich STH bei der Ratte den Pantothenensäure und Coenzym A Gehalt der Leber stark erhöht und Hypophysektomie ihn herabsetzt (569) kann die Coenzym A Abnahme der Leber beim hypophysenlosen Tier durch STH allein nicht wieder rückgängig gemacht werden, sondern erst dann, wenn außerdem noch Thyroxin zugeführt wird Da Thyroxin beim hypophysektomierten Tier die Wirkung des thyreotropen Hormons ersetzt kann dieser Effekt so gedeutet werden, daß das TSH des HVL für die Komplettierung der Wirkung des STH auf den Coenzym A Haushalt erforderlich ist Doch greift auch Prolactin synergistisch in den Prozeß der Erhöhung der Coenzym A Bestände durch

phat bedarf, ist der Schluß gerechtfertigt, daß bei erhöhter NNR Incretion auch mehr Pyridoxalphosphat benötigt wird und damit die Gefahr eines Pyridoxin (Vitamin B₆) Mangels bei Überfunktion der NNR, also auch bei Diabetes, gegeben ist. Dem entspricht, daß Pyridoxingaben die Glucosurie und die Stickstoffverluste bei Alloxandibabetes verringern (516). Daß ein Defizit an Pyridoxin beim Zuckerkranken wirklich vorliegt, geht aus der für Pyridoxinmangel typischen Veränderung des Tryptophanstoffwechsels bei Diabetes hervor. Während im gesunden Organismus zugeführtes Tryptophan unter Mitwirkung von Pyridoxin in Nicotinsäure und N-Methylnicotinsäureamid umgewandelt wird, geht diese Aminosäure bei unzureichender Vitamin B₆-Versorgung infolge einer Abbaustockung der 3-Oxyanthranilsäure in pathologische Seitenprodukte, unter anderem in Kynurensäure und Xanthurensäure, über. Die gleiche Situation wird beim menschlichen und Alloxandibabetes angetroffen. Im Harn alloxandiabetischer Tiere erscheint nach Tryptophanbelastung erheblich weniger N-Methylnicotinsäureamid als unter normalen Verhältnissen (517), statt dessen treten 3-Oxykynurenin (518), Picolinsäure (519) und Xanthurensäure (518, 520), also für Vitamin B₆ Mangel typische Zwischen- und Nebenprodukte des Tryptophanumsatzes, im Harn auf. Gegenüber der Norm ist die Xanthurensäureausscheidung im Harn auch beim Humandibabetes nach einer Testdosis von 10 g DL-Tryptophan stark vermehrt (33 mg/Tag gegenüber 10 mg/Tag in der Norm) (520), sie kann durch Vitamin B₆-Applikation wieder normalisiert werden. Ebenso wie Vitamin B₆ wirkt Insulin (durch Unterdrückung der Glykoneogenese) (519, 521, 526). Durch Adrenalectomie, also Ausschaltung der Vitamin B₆ verbrauchenden Glykoneogenese aus Eiweiß, wird die Ausscheidung von Kynurensäure im Harn vermindert, durch Cortison dagegen verstärkt (522). Auf eine durch die intensivierte Glyko-

den können. Diese durch Pyridoxinmangel bedingten Stoffwechselphänomene sind also die Folgen einer durch die Glykosteroid- der NNR bewirkten, den Pyridoxinbedarf erhöhenden Zuckerneubildung aus Eiweiß oder Aminosäuren.

Auch aus Fett wird unter dem Einfluß der NNR-Steroide Kohlenhydrat gebildet (523b), doch sind die Beziehungen dieser Hormone zum Fettstoffwechsel komplexer Natur und schwer deutbar. Beim normalen Hungertier senkt Cortison den Ketonkörper Spiegel im Blut (524, 525), indem es durch Bereitstellung von Kohlenhydrat einen antiketogenen Effekt ausübt. Sind jedoch der Kohlenhydratabbau und die Bildung antiketogener Kohlenhydratmetaboliten gestört, wie dies beim Pancreas- und Phlorizindibabetes der Fall ist, so bewirken Cortison und ACTH eine Verstärkung der Ketonkörperbildung (433, 527, 530), während Adrenalectomie das Gegenteil zur Folge hat (529). Beim Mangel an steroiden Cortisol entsteht ein Leberfett (523a, 523b, 524, 528). D

genetischen

Cortison und ACTH verhindern gleichzeitig die Fettbildung aus Kohlenhydraten und unterstützen damit indirekt den Vorgang der Glykoneogenese (527), indem sie das neu gebildete Kohlenhydrat konservieren, andererseits scheinen 11-Dehydrocorticosteron und vielleicht noch andere bei Diabetes auftretende pathologische Steroide mit einer lipogenetischen Funktion ausgestattet zu sein, die noch näherer Kennzeichnung bedarf (531, 532). Die durch Cortison erzeugbare Fettleber ist nur das Resultat eines vermehrten Fetttransportes zur Leber, dem Ort des glykoneogenetischen Umbauprozesses.

Wesensgleichheit des idiopathischen STH Diabetes und des idiopathischen Thyroxin Diabetes (606) spricht auch die Erfahrung daß die experimentelle Erzeugung beider Diabetesformen nur beim partiell pancreatektomierten Hund dagegen nicht oder nur unter Ausnahmbedingungen bei der Ratte gelingt und daß der Thyroxin Diabetes wie der STH Diabetes mit einer zunächst reparablen Funktionsstörung des Inselapparates (Degranulation der B Zellen) verknüpft ist (606) während protrahierte Thyroxinzufuhr einen metathyreoidalen Diabetes mit irreversibler Inselatrophie und B Zelledegeneration hervorruft der dem metahypophysären STH Diabetes (S 271) völlig analog ist Allerdings ist der thyreogene Diabetes vom reinen STH Diabetes durch das Mitwirken anderer atiotogischer Komponenten unterschieden so muß eine Beteiligung der VNR angenommen werden da Thyroxin die ACTH Produktion steigert (607) und den Glykosteroid (Cortisol plus Hydrocortison) Spiegel des Blutes erhöht (608) Zusätzlich ist ein direkter Angriffspunkt des Thyroxins am Inselapparat wahrscheinlich da die durch Thyroxin verstärkte Kohlenhydratoxydation einen erhöhten Insulinverbrauch und gesteigerte unter Umständen zur Erschöpfung führende Beanspruchung des Inselapparates mit sich bringt (609)

Die ungewöhnliche Komplexität der über den HVL verlaufenden Mechanismen der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zeigt daß in der Pathogenese des menschlichen Diabetes die Beteiligung hypophysärer Korrelationsstörungen die offenbar sehr verschiedenartiger Natur sein können von einer tiefgreifenden Bedeutung ist als im allgemeinen angenommen wird ja wahrscheinlich eine zentrale Rolle spielt Wie tiefgreifend und entscheidend die diabetogene Qualität des HVL Hormonkomplexes am Zustandekommen des Diabetesyndroms beteiligt ist zeigt nicht nur der klassische Versuch von Holtzfar durch den die Heilwirkung der Hypophysektomie beim Pancreasdiabetes von Hund und Katze aufgezeigt wurde sondern auch eine Reihe entsprechender Beobachtungen am Menschen aus denen hervorgeht daß spontane Hypophysennekrose oder Hypophysektomie den menschlichen Spontandiabetes zu beseitigen (660—661) ja sogar in sein Gegenteil in einen unter Umständen den tödlich endigenden Status schwerer dauernder Hypoglykämie zu verwandeln in Umstände sind

Der Ausgangspunkt der vorangehenden Analyse der Biochemie des Diabetes war die Feststellung daß der diabetischen Stoffwechselstörung zugrunde liegende Fundamentalfekt die Blockierung der Zuckeroxydation die Energieversorgung des Organismus und damit seine Existenzgrundlage bedroht Am Ende dieser Betrachtung ergab sich daß der Bestand des lebenden Organismus im Diabetes noch aus einem zweiten Defekt heraus gefährdet ist nämlich durch eine Reduktion seines Bestandes an Eiweiß dem eigentlichen Baumaterial jeder lebenden Zelle Unter dem Einfluß von ACTH und VNR Hormonen wird dem Körper durch Glukokortikone wertvolles Eiweiß entzogen mit dem Ziel das Zuckerangebot zu verbessern während umgekehrt der energieerfordernde Wachstumsimpuls des STH den Organismus durch Überbeanspruchung der die Energielieferung bewirkenden Katalysatoren (des Insulins) in die diabetische Situation hineintreibt die den weiteren Eiweißansatz verhindert oder ins Gegenteil verkehrt So ergibt sich also die Erkenntnis daß die biochemische Entgleisung die die Zuckerkrankheit kennzeichnet letzte energetische und stoffliche Voraussetzungen des Lebens in Frage stellt und damit den Diabetes zu einem Problem von allgemeinsten biologischen Bedeutung macht

tion durch Cortison. Die Stimulierung der Insulinproduktion kann in einer paradoxen Einsparung von Insulin durch Cortisonbehandlung beim Diabetiker zum Ausdruck kommen (639a) jedoch bei immer wiederkehrender Einwirkung von Cortison zu einer Erschöpfung des β Zellsystems führen die dem metacorticoïden Diabetes (S 253) den Boden bereitet

Somatotropes Hormon (Wachstumshormon Somatotropin STH)

Die Häufigkeit der Kombination von Diabetes und Acromegalie also einer durch Überproduktion des somatotropen Hormons des HVL (im folgenden als STH bezeichnet) bedingten Erkrankung ist bereits seit PIERRE MARIE (1887) bekannt der ebenso wie spätere Beobachter (ATKINSON COGGESHALL und ROOR) bei etwa einem Drittel aller Acromegaliepatienten einen Diabetes feststellte. Die daraus gezogene Folgerung daß das STH diabetogene Eigenschaften habe stand im Einklang mit dem Nachweis der Heilbarkeit des Pankreasdiabetes durch Hypophysesektomie (also Ausschaltung des STH) dem sogenannten Houssay Effekt (553b) und konnte durch die Beobachtung daß das reine 1915 erstmalig isolierte (554) STH beim Hund einen Diabetes erzeugt auf eine sichere experimentelle Basis gestellt werden (322 323 555). Damit war gleichzeitig erwiesen daß der HVL mindestens auf zwei Wegen intensivierend in das diabetische Stoffwechselgeschehen eingreift durch das ausschließlich über die NNR wirkende ACTH und durch das auch nach Adrenalectomie wirksame STH. Während jedoch das ACTH vor allem bei Ratte Kaninchen und Meerschweinchen diabetogen wirkt ist der gleichsinnige Effekt des (aus Rinderhypophysen gewonnenen) STH praktisch nur bei ausgewachsenen Hunden und Katzen voll ausgeprägt fehlt dagegen beim Rhesus affen vollständig und ist bei den Nagern nur auf der Basis einer schon eingeschränkten β Zellfunktion (also nach partieller Pankreatektomie oder subdiabetogenen Alloxangaben) nachweisbar (556 557 563). Beim Menschen liegt eine analoge Situation vor insofern als nur ACTH durch Stimulierung der NNR eine diabetische Stoffwechselstörung hervorrufen kann (S 261) während ein diabetogener Effekt des handelsüblichen STH beim Normalen praktisch nur erkennbar ist wenn schon eine zu Diabetes disponierende Schädigung des Inselapparates oder eine erhöhte ACTH Aktivität vorliegt. Bei menschlicher Acromegalie kommt es nur dann zur Entwicklung eines Diabetes wenn die ACTH Incretion nicht ausgeschaltet ist (558) und die glucosurie erzeugende Wirkung von STH Gaben manifestiert sich praktisch beim Menschen nur auf dem Boden einer schon bestehenden prädiabetischen Grundsituation (vermehrter ACTH Incretion) (559). Auch bei der Ratte sensibilisiert ACTH (oder der Komplex der unter seinem Einfluß produzierten Glykosteroide) den Organismus gegenüber

STH und ACTH bei Hund und Katze steht also eine gegenseitige Wirkungsverstärkung bei der Ratte (und beim Menschen) gegenüber und es scheint daß die Art der Wechselbeziehung beider Hormone wesentlich von der Ansprechbarkeit des Inselapparates und speziell der Reaktion der β Zellen auf Überbeanspruchung abhängt (561). So hängt wahrscheinlich die Resistenz der Nager gegenüber STH mit ihrer permanenten auch durch starke Incretionsreize kaum erschöpfbaren Insulinproduktion zusammen während bei Hund und Katze die Incretion der β Zellen bei Dauerreizen schnell zum Erliegen kommt (565 566). Die Verschiedenheit der STH Wirkungen bei den einzelnen Tierarten ist auch dadurch mitbedingt daß das STH keine einheitliche Substanz sondern ein in seiner Struktur artabhängiges und art

- und JOHNSON L H Amer J Physiol 162 (1955) 17 — 58 PARK C R J Clin Invest 32 (1953) 593 — 59 LEVINE H und GOLDSTEIN M S Recent Progr Hormone Res 11 (1955) 343 — 60 KESTON A Science 120 (1954) 355 — 61a DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61b DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61c DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61d DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61e DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61f DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61g DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61h DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61i DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61j DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61k DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61l DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61m DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61n DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61o DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61p DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61q DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61r DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61s DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61t DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61u DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61v DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61w DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61x DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61y DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 61z DRLRY D R und WICK A L Science 120 (1954) 355 — 62a KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62b KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62c KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62d KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62e KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62f KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62g KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62h KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62i KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62j KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62k KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62l KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62m KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62n KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62o KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62p KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62q KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62r KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62s KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62t KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62u KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62v KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62w KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62x KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62y KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 62z KLEIN D J Biol Chem 194 (1951) 97 — 63a KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63b KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63c KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63d KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63e KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63f KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63g KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63h KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63i KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63j KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63k KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63l KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63m KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63n KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63o KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63p KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63q KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63r KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63s KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63t KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63u KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63v KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63w KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63x KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63y KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 63z KREISLER O Amer J Physiol 146 (1951) 549 — 64a ASHMORE J REYNOLD A E Hastings A B und NESBETT F H J Biol Chem 209 (1954) 687 — 120
- J Biol Chem 216 (1955) 795 — 71 STETTER H und KLEIN B V J Biol Chem 194 (1951) 593 — 162 (1956) 377 — 72 VENDEG V Zschr klin Med 138 (1940) 599 — 73 CHERNICK S b CHAIKOFF I L MAYORO E J und ISAEFF E J Biol Chem 186 (1950) 527 — 74 SODAK M und LIPMANN F J Biol Chem 179 (1948) 999 — 75 STERN J R COON M J und CAMPILLO A DEL Nature 171 (1953) 28 — 76a ENDBEN G SALOMON H und SCHMIDT F Beitr chem Physiol (Hofmeister) 8 (1906) 129 — 76b HARPER H und ERBSEN H Zschr exper Med 46 (1925) 768 — 77 BEATTY C H und WEST E S J Biol Chem 190 (1951) 603 — 78 HOTTA E und CHAIKOFF I L J Biol Chem 198 (1952) 895 — 79 BRADY R O und GURIN S J Biol Chem 194 (1950) 589 — 80 ZABIN I und BLOCH K J Biol Chem 193 (1950) 131 — 192 (1951) 261 — 267 — 81 CURRAN G L J Biol Chem 191 (1951) 775 — 82 BRADY R O und GURIN S J Biol Chem 190 (1951) 371 — 83 RUDNEY H J Amer Chem Soc 78 (1956) 2595 — 77 (1955) 1698 — 84 BLOCH K CLARK L C und HARARY I J Biol Chem 211 (1954) 681 — 85 RABINOWITZ J L J Amer Chem Soc 77 (1955) 1790 — 86 RIZICKA L Experientia 9 (1953) 357 — 87a SCHWENK E ALEXANDER G FINE C A und STOUT T H Fed Proc 14 (1955) 750 — 87b CLAYTON R B und BLOCH K J Biol Chem 218 (1956) 305 — 319 — 88 RABINOWITZ J I DITURI F COHEN J und GURIN S Fed Proc 14 (1955) 760 — 89 FROMAN C E ORTEN J M und SMITH A H J Biol Chem 193 (1951) 803 — 90 NELSON J Arch exper Path Pharmacol 19 (1931) 551 — 91 IRVING J T J Physiol 79 (1932) 4 P — 92 OTTO H Schweiz med Wochr 82 (1952) 1293 — 93 HARARY M I J Biol Chem 211 (1954) 348 — 94a ENGEL B T ENGEL F L und FREDERICKS J Endocrinology 46 (1955) 670 — 95 BEATTY C H und WEST E S J Biol Chem 217 (1956) 453 — 97 — 42 (1955) 351 — 98 BARROW E S G und 99 PATTERSON J W LAZAROW A LEHM F — 100 MOSINGER M FIORENTINI H und 101 PATTERSON J W J Biol Chem 194 (1951) 102 — 102 BASTIANI G DE SPERTI L und ZAT 103 LAZAROW A Physiol Rev 29 (1949) R G Science 120 (1954) 109 — 105 SCHILLER S und DORFMAN A Biochim biophys acta 16 (1955) 304 — 106a LELOIR L P und CARDINI C E Biochim biophys acta 12 (1953) 15 — 106b LORTHER D A und ROGERS H J Nature 175 (1955) 430 — 107 SALTZMAN A GARAWAY W T und BECK I A Metabolism 3 (1954) 51 — 108 VEST M und WISS O Helv physiol pharmacol acta 7 (1949) 58 — 109 ILY J H SVET M und FREEMAN S Amer J Physiol 167 (1951) 182 — 110 LUETSCHER J J Clin Invest 21 (1949) 270 — 111 BANCROFT R W GEIGER E und HAGENY E R Endocrinology 49 (1951) 149 — 112 KRAHL M J Biol Chem 200 (1953) 99 — 113 REYNOLD A E TENG C T NESBETT F B und HASTINGS A B J Biol Chem 204 (1953) 533 — 114 WICK A L DRLRY D R und MORITA T N Proc Soc Exper Biol Med 59 (1955) 579 — 115a FANTL P ROME M N und NELSON J F Austral J Exper Biol Med 26 (1949) 121 — 115b FANTL P ROME M N und NELSON J F Austral J Exper Biol Med 26 (1949) 121 — 116 LANGDON R G und WEAKLEY D R J Biol Chem 214 (1955) 167 — 117 ASHMORE J HASTINGS A B und NESBETT F H Proc Nat Acad Sci USA 40 (1954) 673 — 118a WEBER G und CANTERO A Science 120 (1954) 851 — 118b WEBER G ALLARD C LAURENDE G DE und CANTERO A Biochim biophys acta 16 (1955) 618 — 119 REYNOLD A E HASTINGS A B und NESBETT F H J Biol Chem 209 (1954) 687 — 120

abbaues (537) — weniger Kohlenhydrat als in der Norm oxydiert (579) und entsprechend mehr als Glykogen in der Skelettmuskulatur (580) und vor allem im Herzmuskel (581) gespeichert. Diese „myoglykostatische“, den Glykogenbestand beim Hungertier unverändert aufrechterhaltende, beim gefütterten Tier erhöhende Wirkung des STH ist von einer Stimulierung der NNR-Funktion unabhängig (582) und wird auch durch Insulin nicht beeinflusst (537, 583). STH und Insulin sind in Bezug auf ihre Tendenz zur Erhaltung des Organglykogens, jedoch nicht hinsichtlich ihres Einflusses auf die Kohlenhydratoxydation, Synergisten. Über dies ist Cortison in unterschwelligen Mengen für die volle Ausprägung des myoglykostatischen Effektes erforderlich („permissive action“ des Cortisones, INCLE) (584). Die myoglykostatische, den oxydativen Zuckerabbau auf Kosten der Fettverbrennung blockierende Wirkung des STH trägt zur vollen Ausprägung der weiter unten analysierten diabetogenen Wirkung des STH bei. Ebenso wie der Kohlenhydratumsatz wird durch das „high fat metabolic pattern“ der direkten STH-Wirkung mit seiner Bevorzugung des Fettsäureabbaus auch der Eiweißstoffwechsel auf Sparereinstellung einreguliert (568). Es kommt unter STH-Einwirkung nicht nur zu einer Einschränkung des Eiweißabbaus, kennzeichnend an einer Hemmung der Proteolyse, der Harnstoff- und Ammoniakproduktion (585, 586), einer Abnahme des Reststickstoffes sowie einer Drosselung der Stickstoffausscheidung im Harn bei Ratte (588) und Mensch (589), sondern sogar zu einer durch die vermehrte Energieproduktion aus Fett begünstigten Umkehr des Durchflusses durch die Enzymkette des Eiweißstoffwechsels in Richtung Synthese, also vermehrtem Eiweißansatz (587, 590). Die unmittelbare Abhängigkeit des verstärkten Eiweißansatzes von der Steigerung des Fettabbaus geht daraus hervor, daß bei Erschöpfung der Fettdepots STH kein Wachstum mehr auszulösen vermag (572). Eine mächtige, durch Isotopenversuche gesicherte (591, 585), vom Insulin und von der Anwesenheit der B-Zellen teilweise unabhängige (592, 593, 595) Forderung des Aufbaus von Proteinen aus Aminosäuren, vor allem in der Leber (594), kennzeichnet den „protein anabolic effect“ des STH, der weiterhin in massiver Vermehrung der Muskelproteine (596) und in echtem Wachstum (589, 598) zum Ausdruck kommt. Die Konzentration sämtlicher Plasmaproteine, bezogen auf das Körpergewicht, nimmt unter STH-Einwirkung ebenso wie das Leber- und Nierengewicht signifikant zu (565). Von dieser wachstums- und eiweißansatzfordernden Wirkung des STH ergeben sich Beziehungen zum Diabetes, die noch nicht völlig klar sind, aber vielleicht darauf beruhen, daß unter STH-Einfluß synthetisiertes, überschüssiges, nicht verwendbares Eiweiß in Glucose verwandelt wird (Yotco (597)). Dem Ausbruch eines juvenilen Diabetes geht meist eine Wachstumsbeschleunigung voraus, welche wieder verschwindet, sobald der Diabetes manifest wird (599). Der Riesnwuchs der kinderdiabetischen Mutter ist offenbar durch Überproduktion von STH bedingt, und auch bei graviden Ratten und Hunden ruft STH Applikation ein überdurchschnittliches Embryonalwachstum (foetalen Gigantismus) hervor (600, 601). Der STH-Spiegel des Plasmas gravidier Ratten liegt dreimal höher als der nichtgravidier Tiere und ist auch nach Hypophysektomie gegenüber der Norm stark erhöht, was dafür spricht, daß STH z. T. in der Placenta oder der foetalen Hypophyse gebildet wird (602).

Alle diese primären STH-Wirkungen führen als solche nicht unmittelbar zu der Entwicklung eines Diabetes, wohl aber zu einer Anhäufung von Kohlenhydrat und Eiweiß, also von Stoffen, deren Umsetzung unter dem Einfluß eines Insulinmangels oder von Glucagon Anlaß zur Ausbildung einer diabetischen Situation geben kann. Derartige Bedingungen können durch die vielfältigen Einflüsse, die das STH

Soc Biol 93 (1925) 596 — 184 CORI C F J Pharmacol Exper Therap 2, (1925) 1 —

- 189 HASTINGS A B REYNOLD A F und TENG C T Recent Progr Horm Res 11 (1955) 381 — 190 ASHMORE J NESBETT F H und HASTINGS A B J Clin Endocrin 10 (1955) 897 — 191 DRURY D R Amer J Physiol 131 (1940) 536 — 192 STETTEN D BOXER G E J Biol Chem 156 (1945) 271 — 193 STETTEN D und KREY B V J Biol Chem 162 (1946) 377 — 194 CHERNICK S S und CHAIKOFF I L J Biol Chem 186 (1950) 535 — 195 FELTS J M CHAIKOFF I L und OSBORN M J J Biol Chem 191 (1951) 683 193 (1951) 557 — 196 BLOCH K und KRAMER W J Biol Chem 144 (1948) 811 — 197a BRADY R O LUKENS I D W und GURIN S J Biol Chem 193 (1951) 459 — 197b MEDES G THOMAS A und WEINHOUSE S J Biol Chem 197 (1952) 181 — 198 FROHMAN C E und ORTEN J M J Biol Chem 220 (1956) 315 — 199 LYON I MASRI M S und CHAIKOFF I L J Biol Chem 196 (1952) 25 — 200a KERR S E und KRIKORIAN A H J Biol Chem 81 (1929) 421 — 200b FARR L E und ALPERT L K Amer J Physiol 128 (1940) 72 — 200c FRAME E G und RUSSELL J A Endocrinology 39 (1946) 490 — 201 MAYER GROSS W und WALKER J W Brit J Exper Path 30 (1949) 530 — 202 HARRIS M M und HARRIS R S Proc Soc Exper Biol Med 64 (1947) 471 — 203 KRAHL M E Science 116 (1952) 524 — 204 FORRELL L L CHAIKOFF I L ENTENMAN C und TARVER H J Biol Chem 198 (1951) 37 — 205 SINEX F M MACMULLEN J und HASTINGS A B J Biol Chem 195 (1952) 615 — 206 LOTSPEICH W D J Biol Chem 179 (1949) 175 — 207a SALTER J M Best C H Brit Med J 2 (1953) 353 Fed Proc 12 (1953) 122 — 207b LAWRENCE R T B SALTER J M und Best C H Brit Med J 2 (1954) 437 — 208 HARROP G A und BENEDICT E M J Biol Chem 199 (1952) 683 — 209 BRIGGS A P KOECHIG I DOISY E A und WEBER C I J Biol Chem 199 (1952) 721 — 210 KAMMINGA C E WILLEBRANDS A F GROEN J und BLICKMAN J R Science 111 (1950) 30 — 211 KERR S E J Biol Chem 78 (1928) 35 — 212 FEENEY W O J Biol Chem 129 (1939) 297 — 213 SKIBERT H A HIGGINS R A und SAXTON R Amer J Physiol 170 (1952) 461 — 214 SOSKIN S LEVINE R Amer J Physiol 120 (1937) 761 129 (1940) 787 Carbohydrate Metabolism Chicago 1952 — 215 ZILVERSMIT D B CHAIKOFF I L FELLER D D und MASORO F J J Biol Chem 176 (1948) 389 — 216 GEMMILL C L und HANNAH L JR Bull Johns Hopkins Hosp 68 (1941) 50 — 217 STADIE W C und ZAPP J A JR J Biol Chem 170 (1947) 55 — 218 STADIE W C HALLGAARD A und MARSH J B J Biol Chem 149 (1951) 167 189 (1951) 53 — 219 BODO R C COLE F und FARBER L Amer J Physiol 103 (1933) 18 — 220 CORI C F und CORI G T J Biol Chem 80 (1929) 275 — 221 LONG C A H LUKENS F D W und FRAY E G J Biol Chem 100 (1934) LII — 222 MILSTEIN W und HALSBERGER F Y J Clin Endocrin 13 (1955) 861 — 223 SEARLE G L und CHAIKOFF I L Amer J Physiol 170 (1952) 456 — 224a MIRSKY I A REISMAN J D und SWADLOW S Amer J Physiol 120 (1937) 681 — 224b MIRSKY I A REISMAN J D und BROOKHAY R H Amer J Physiol 118 (1937) 790 — 225 FLOCK E A BLOCK M A MANN F C GRINDLAY J H und BOLLMAN J L J Biol Chem 199 (1952) 427 — 226 INGLE D J und NEZANIS J E Amer J Phys 162 (1948) 599 — 227 LEVINE R TEXIDOR T A ABRAMS A L und SOSKIN S Fed Proc 4 (1945) 45 — 228 SACKS J Amer J Physiol 142 (1944) 145 — 229 SWIFT R H Biochem J 44 (1949) XLII — 230 LEVINE R GOLDSTEIN M S HUDDLESTON B und KLEY S P Amer J Physiol 163 (1950) 70 — 231 WICK A A und DRURY D R Amer J Physiol 163 (1950) 70 — 232 FOLEY J 193 — 233 ROSS J 194 — 234 OLIVE L F 235 — 236 KERRIGAN M und JEDECIK L Arch Biochem and Biophys 23 (1949) 303 — 237 BHATTACHARYA G Science 123 (1956) 505 — 238c VESTER J W J Clin Invest 30

weben zu konzentrieren und so durch Vermittlung der erweißansatzfordernden Potenz des Insulins (207a) Zellvermehrung und Wachstum zu fordern, kann bei nicht ausreichender Insulinproduktion ein Mißverhältnis von Angebot und Nachfrage an Insulin und damit eine diabetische Situation schaffen, um so mehr als infolge der „myoglykostatischen Funktion“ des STH (S 269) ohnehin unter STH die Kohlenhydratverwertung in der Peripherie eingeschränkt ist. Diese Tendenz zur Ausbildung einer diabetischen Stoffwechsellaage bei Einwirkung von STH kann solange latent bleiben, als die Insulinproduktion der β Zellen des Pankreas dem erhöhten Insulinbedarf der Peripherie nachzukommen vermag. Dies ist jedoch bei chronischer STH Verabfolgung oder STH Überdosierung nicht der Fall. Der sog mangelnder Sättigung der Organe mit Insulin stellt dann das Inselsystem des Pankreas vor so hohe funktionelle Anforderungen, daß sich sehr bald an das Stadium der Insulinüberproduktion (Hypoglykämie) ein zweites der Erschöpfung des β Zellsystems, also ein echtes Diabetessyndrom mit Hyperglykämie, Insulinresistenz, Ketonämie und Glucosurie, anschließt (316, 318, 620). Dieses reversible Syndrom des sogenannten idiohypophysären Diabetes, welches durch Degranulation der β Zellen und Abnahme des aus dem Pankreas extrahierbaren Insulins gekennzeichnet ist (565), kann schon durch wenige Injektionen größerer Dosen von reinem STH hervorgerufen werden (322b, 323). Es entwickelt sich auch bei Behandlung von hypophysen- und pancreaslosen (sogenannten Houssay-) Tieren mit STH Gaben (555). Im Gegensatz zu diesem idiohypophysären STH Diabetes, der durch das Zusammenwirken eines Insulinmangels und spezifischer STH Effekte (Myoglykostatase, „high fat metabolic pattern“) aufgelöst wird und sich nach Weglassung der STH Gaben spontan zurückbildet, steht der metahypophysäre Diabetes der — als reiner Insulinmangeldiabetes — durch länger fortgesetzte STH Behandlung erzeugt werden kann und auch nach Absetzung der STH Injektionen bestehen bleibt (322a, 323), er ist mit Inselatrophie und Verlust der Insulinproduktion im Inselapparat verknüpft (S 253). Gleichzeitig verschwindet jede Insulinaktivität aus dem Plasma. Dies beruht darauf, daß beim Mann festwerden der diabetogenen Wirkung des STH ein insulinbindendes Protein (621, 624) im Plasma auftritt, nach Zerstörung dieses Proteins durch wiederholtes Frieren und Auftauen des Plasmas kann die Insulinaktivität regeneriert werden (606). Mit der Bildung eines eiweißartigen Insulinhemmstoffes unter STH Wirkung hängt wohl auch die langsame Ausbildung des Anti-Insulineffektes des STH (622) sowie die den idiohormonalen STH Diabetes kennzeichnende Insulinresistenz zusammen. Der eine extreme, auf STH ansprechende Insulinempfindlichkeit der hypophysenlosen Ratte entspricht (623). Dieser Hemmstoff ist auch bei alloxandiabetischen, hypophysenlosen, cortisonbehandelten Ratten nach STH Injektion nachweisbar (624), er konnte als ein Lipoprotein der β_1 Globulingruppe identifiziert werden (539).

Es hat den Anschein, als ob bei der Entstehung des idiohypophysären STH Diabetes auch noch ein zweiter sekundärer Faktor, nämlich eine *Beeinflussung der Glucagoninsekretion*, eine Rolle spielt. Mehrere Beobachtungen (552, 625—628) weisen darauf hin, daß reines STH eine direkte Anregung der Glucagonproduktion in den α Zellen des Inselapparates bewirkt und die Größe, die Mitoserate und die sekretorische Aktivität dieser Zellen vermehrt. Die nach intravenösen STH Injektionen auftretende Hyperglykämie und Leberglykogenolyse sind wahrscheinlich Folgen einer Glucagonausschüttung (629). Nach STH Injektion tritt Glucagon in vermehrter Menge im Pankreasvenenblut von Ratten und Katzen auf (627), und die Relation der α zu den β Zellen des Inselapparates wird durch STH durch relative und absolute α Zellvermehrung erhöht (630). Die durch Hypophysektomie bewirkte Involution

- Exper Path Pharmac 216 (1952) 440 — 29. OKAMOTO K Tohoku J Exper Med 61
 Su
 U
 F
 TH.
 R
 \
- WEINSTEIN H R und SMITH J A Amer J Physiol 127 (1949) 197 — 298 BROWN
 E M DORAN F C FREEDMAN I R MOOR P DE und LUKENS F D W Endocrinology
 50 (1952) 611 — 299 FRIEDMAN N H und MARBLE A Endocrinology 29 (1947) 5
 — 300 ANDERSON L und LONG J A Recent Prog Horm Res 2 (1948) 409 —
 301 GRODSKY G und TARVER
 MANN M Verh Dtsch Ges in
 HELLA P Austr J exper Biol
 419 — 305 LOGGIA V G Comp
 R E und RIDOLT J H J Ph
 T Anat Rec 82 (1942) 281 — 308 MIRSKY I A NELSON A LIGART S und GRAYMAN
 I Science 95 (1949) 583 — 309 PFENOFF G T und TYLER F H Metabolism 3 (1954)
 110 — 310 NOTHMANN M Verh Dtsch Ges inn Med 43 (1931) 401 — 311 DORAN
 J C und LUKENS F D W Endocrinology 42 (1948) 246 — 312 LIVER N P Amer J
 Vet Res 14 (1953) 150 — 313 PETERSON C A Proc Soc Exper Biol Med 70 (1959)
 352 — 314a WOERNER C A Anat Rec 71 (1938) 33 — 314b GOMORI G FRIEDMAN
 A B und CALDWELL D W Proc Soc
 R W FINDLEY J W und FRAZIER L
 316 HAIST R H CAMPBELL W und BE
 317 YOUNG F G Lancet 2 (1937) 372 —
 cet 1 (1938) 1098 — 318b MARKS H P
 319 CAMPBELL J und BEST C H Prince I
 II Amer J Path 17 (1941) 787 — 321
 ogv 80 (1942) 175 — 322a CAMPBELL J
 ogv 46 (1950) 588 — 322b CAMPBELL J DAVIDSON I W F SAIR W D und LEE
 II P Endocrinology 46 (1950) 273 — 323 COTES P M REID L und YOUNG F C
 Nature 164 (1949)
 89 (1946) 32 — 325
 H M Amer J Phy
 DEZA A F Compl
 R H Proc Soc Ex
 B A Rev Soc Arg
 TAKASE S Bull
 WEINSTEIN H R
 313 — 331 SPRAGUE R G PRIESTLEY J T und DOCKERTY M B J Clin Endocr
 3 (1943) 28 — 332 DUNCAN L E SEMANS J H und HOWARD J D Ann Int Med 10
 (1944) 815 — 333 JOHN H J Metabolism 1 (1950) 400 — 334 SOMOGYI M J
 Biol Chem 170 (1949) 217 193 (1951) 859 — 335 MACGRATH W B JR und SVEDI
 COR J G Diabetes 2 (1953) 443 — 336 FOX P P SANTAMARIA L BERGER S SMITH
 J A und WEINSTEIN H R Proc Soc Exper Biol Med 80 (1952) 635 — 337 BER
 GER M und KLOTZBUCHER E Zschr Inn Med 2 (1947) 43 — 338 CANNON W B
 McIVER M A und BLISS W Amer J Physiol 69 (1944) 46 — 339 KUGELMANN
 II klin Wschr 1931, 59 — 340 SALVO R J DI BLOOM W L BRIST A A FERGLSON
 R W und FERRIS E B J Clin Invest 35 (1956) 568 — 341 HOLZBAUER M und
 VOGT M Brit J Pharm 9 (1954) 249 — 342 DUNER H Nature 171 (1953) 481 —
 343 EULER U S und LUFF R Metabolism 1 (1952) 228 — 344 ELMADJIAN F
 FREEMAN H und PINE
 DRAGER G A Tsai S
 B Acta neurovegetativa
 13 — 347b VOGT M J
 N H J Clin Endocrin 8 (1948) 587 — 349 PERLMUTTER M und MURSON M J Clin
 Endocrin 11 (1951) 277 — 350 JACOBS J E L TEMPEREAU C F und WEST P V
 Science 116 (1952) 86 — 351 LAZARUS S S VOLK B W JACOBI M und ZYMARIS M
 Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 432 — 352 STEPLES G L und JENSEN H

STH ein, indem es den Coenzym A Abbau durch Bildung eines stabilen Coenzym A Prolactin Komplexes hindert (638). Alle diese Momente tragen dazu bei, daß der diabetogene Effekt des HVL eine pathophysiologische Einheit repräsentiert, die durch getrennte Analyse der einzelnen Hormonwirkungen nicht in vollem Umfang erfaßt werden kann.

Im Gegensatz zu diesen im HVL lokalisierten, das Zuckerangebot steigernden und damit die diabetische Stoffwechselsituation aggravierenden Steuerungsmechanismen harmonischer Art stehen andere, die von extrahypophysären Ausgangspunkten her auf die Funktion des HVL einwirken und seine diabetogene Gesamtwirkung modifizieren. Schon exogenes Cortison kann in diesem Sinne wirksam werden, indem die ACTH Produktion eingeschränkt und so eine paradoxe Einsparung von Insulin beim Diabetiker ermöglicht wird (639). Viel ausgesprochenener ist aber die von den Keimdrüsenhormonen ausgehende Hemmwirkung gegenüber dem HVL, die sich in einem ausgesprochenen antidiabetischen Effekt von großem therapeutischem Wert äußert. Die im Klimakterium häufig eintretende, wesentlich durch Entleerung der HVL-Inkretion bedingte Verschlimmerung eines schon bestehenden Diabetes kann durch Oestrogenapplikation rückgängig gemacht werden (640). Der günstige Einfluß, den die Oestrogene auf den Pankreasdiabetes bei Affe, Hund und Ratte (641, 642) und auf den Spontandiabetes des Menschen (643) ausüben, ist zu einem wesentlichen Teil durch eine Drosselung der Produktion von STH im HVL bedingt (644). Auch der die Acromegalie begleitende Diabetes des Menschen wird durch Oestrogene gebessert (645). Zu dieser Hemmwirkung der Oestrogene auf das STH tritt noch ein zweites hinzu: Im ACTH und an der NNR angreift (646, 647). Kastration verstärkt die Aktivität der NNR (648). So können die Oestrogene durch Drosselung der Glykosteroidproduktion in der NNR einen zusätzlichen antidiabetischen Effekt entfalten. Zu diesem von der Anwesenheit des Pankreas unabhängigen Wirkungsmodus der Oestrogene tritt allerdings noch ein direkter Angriffspunkt an den β -Zellen des Inselapparates, deren Wachstum und funktionelle Aktivität (gemessen am Insulingehalt) durch natürliche und synthetische Oestrogene angeregt wird (649, 650). Diese Beziehung zwischen Oestrogenen und Inselapparat ist offenbar reziprok, da der menschliche Spontandiabetes und der Alloxandibabetes zu Störungen der Ovarialfunktion führen, die durch Insulin beherrschbar sind (650, 651). Die von IVOLK (652) bei der kohlenhydratunverwertlichen Ratte beobachtete von HVL und NNR unabhängige diabetogene Wirkung synthetischer Oestrogene ist allerdings noch völlig rätselhaft.

Auf dem Weg über einen ganz analogen Mechanismus wird die HVL-Inkretion durch die Schilddrüsenhormone beeinflusst, die jedoch im Korrelationsgefüge des Kohlenhydratstoffwechsels eine den Oestrogenen entgegengesetzte Rolle spielen und zu den diabetogenen Wirkstoffen gehören. Die Tatsache, daß beim menschlichen Diabetes die Schilddrüse im Durchschnitt um etwa die Hälfte vergrößert ist (251) und das häufige Zusammentreffen von Thyreotoxikosen und Diabetes weisen darauf hin, daß offenbar dem unter Thyroxin gesteigerten Kohlenhydratumsatz eine diabetogene Tendenz innewohnt, die sich unter geeigneten Bedingungen als Schilddrüsen-diabetes manifestieren kann. Auch im Falle der Schilddrüsenhormone ist wie bei den Oestrogenen anzunehmen, daß zum mindesten ein wesentlicher Teil des hormonellen Effektes durch die Hypophyse vermittelt wird. Da die Wachstums- und entwicklungsfördernde Wirkung des Thyroxins auf dem Wege über eine Anregung der STH-Inkretion zustande kommt (653—655), ist auch der diabetogene Effekt der Schilddrüsenhormone zweifellos ganz oder teilweise auf das Konto der unter Thyroxin verstärkten STH-Wirkung zu setzen. Für die aus dieser Feststellung zu folgernde

64 — 407 ALIVISATOS, J G J Amer Med Ass 159 (1955), 1098 — 408 SUTHERLAND
E W, und CORI, C F J Biol Chem 199 (1952), 521
REN, P
161 — 409
412 BEN
20 (1956)
— 413 C.

Chem 84 (1929) 683, 699 — 424 SOVOGYI, M J Biol Chem 156 (1950), 513 —
425 CORI, C F und CORI, G T J Biol Chem 79 (1928), 309 — 426 VIALE, G Klin Wochr
1929 (1929) 1927

479 — 430 SIMPSON, S L J Clin Endocrin 9 (1919), 403 — 431 LONG, C N H, KATZ
B und FRY, E G Endocrinology 26 (1940), 309 — 432 LUKES, F D W, und DONAY, F C
Endocrinology 22 (1938), 51 — 433 INGLE, D J, und THORNTON, G W Amer J Physiol
182 (1941), 670 — 434 JAMES, R G, und FRIEDGOOD, C E Endocrinology 36 (1945)
62 — 435 LEWIS, R A, KUBLMAN, D, DELBIE, C, KOEFF, G F, und THORNTON, G W Endo-
crinology 27 (1940), 971 — 436a PERERA, G A, PIVES, K L, HAMILTON, H B und
VISLOCKY, K Amer J Med 7 (1919), 56 — 436b HECHTER, O, ZAFFARONI, A, JACOB-
SEN, R P, LEVY, H, JEANLOZ, R W, SCHENKER, V, und PINCUS, G Recent Progr Horm
Res 6 (1951), 215 — 437 INGLE, D J, BEARY, D F, und PURMALIS, A Endocrinology
57 (1953), 221 — 438a INGLE, D J Endocrinology 29 (1941), 649 Diabetes 1 (1952) 315
— 438b INGLE, D J, SHEPPARD, R, ELIAS, J S, und KUTZLEGA, M H Endocrinology
37 (1945) 341 — 439 ABELOVE, W A, und PASCHKIS, K E Endocrinology 55 (1954) 63
— 440

440b

MAY, J

M L

R C

N un

LEV

Diabet

TON H

M H

Amer J Physiol 162 (1950), 1 — 446b BOOKMAN, J J, DRACHMAN, D R, SCHAMPER, L
E und ADLERSBERG, D Diabetes 2 (1952), 110 — 447 BEVYETT, L L, und KOEFF, G
A A Anat Rec 96 (1946) 1 — 448 APFLEGARDH, A Endocrinology 44 (1949) 197
— 449 ERANKO, O Acta endocrin 6 (1951), 97 — 450 KALANT, N Amer J Physiol
192 (1955), 503 — 451 NICHOLS, J, und SHEEHAN, H L Endocrinology 51 (1952), 362 —
452 McARTHUR, I W, HARTING, D, SMART, G A, und TALBOT, N R J Clin Invest
29 (1949), 832 — 453 SEGALOFF, A, und MAY, A M Endocrinology 49 (1951) 390 —
454 STOWERS, J M Clin Sci 10 (1951), 487 — 455 ESCAMILLA, R F Ann int Med
30 (1949), 240 — 456a McARTHUR, I W, SPRAGUE, R G, und MASON, H L J Clin
Endocrinol 10 (1950), 307 — 456b McARTHUR, I W c s J Clin Invest 31 (1952), 592
— 456c McARTHUR, I W c s J Clin Invest 33 (1954), 420, 437 — 457 BECKER, B

462a LUKES, F D W, und DONAY, F C Arch Path 41 (1946), 19 — 462b BECKER, B

Literaturverzeichnis

- 1 FELLER D D CHAIKOFF I L STRISOWER E H und SEANLE G L J Biol Chem 188 (1951) 865 — 2 CRUICKSHANK E W H und SHRIVASTAVA D L Amer J Physiol 92 (1930) 14 — 3a SOSKIN S und LEVINE R Amer J Physiol 120 (1937) 761 — 7b GREELLY P O MARTIN H E und HALLMAY L F J Clin Endocrin 2 (1942) 590 — 4 LONG C N H und LUKENS F D W J Exper Med 63 (1936) 465 — 5 LUNDBRAEK K Yale J Biol Med 23 (1950) 533 — 6 MASORO E J CHAIKOFF I L CHERNICK S S und LEE J M J Biol Chem 185 (1950) 85 — 7 WILSON G H und LEE J M J Biol Chem 185 (1950) 85 — 8 MILLER I L BIRKE W T und HART D M Fed Proc 14 (1955) 707 — 9a RALL T W und LEHNINGER A L J Biol Chem 191 (1952) 113 — 9b ROMANO A H und VICKERSOY W J J Biol Chem 203 (1954) 409 — 20a CONY J W Lo — 20b HOLSSAY B A Amer J — and MARTINEZ C Compt rend Soc — (1945) 467 — 23a CITO LO E und SILIFRANDI N Experientia 8 (1952) 2 — 23b GOLDBLEY D R H Scand J Clin Laborat Invest 4 (1952) 71 — 24 SACKS J Amer J Physiol 172 (1953) 93 — 25a KAPLAN S O und GREENBERG D M J Biol Chem 186 (1944) 525 533 553 Amer J Physiol 140 (1944) 598 — 25b BASSHAM J A und CALVIN M Photosynthesis In Currents in Biochemical Research New York 1955 — 26a HACKER R Nature 173 (1955) 249 — 27a LEV J de Enzymologia 16 (1953) 14 99 — 27b HALGE J G KING T E und CHELDDELIN V H J Biol Chem 214 (1955) 11 — 28 NEWBORN R W CLARIDGE C A und CHELDDELIN V H J Biol Chem 214 (1955) 27 — 29 KRAHL V L KELTCH A K WALTERS C P und CLOWERS O H A J gen l physiol 39 (1955) 431 — 30 LEV J de und VERCRUYSE R Biochim biophysica acta 16 (1955) 615 — 31 NEWBORN R W und CHELDDELIN V H J Biol Chem 214 (1955) 37 — 32 BLOOM B und STETTER D J Biol Chem 215 (1955) 461 — 33 KELLY T L NIELSON L D JOHNSON R B und VESTLING C S J Biol Chem 212 (1955) 515 — 34 GLOCK G E und McLEAY P Biochem J 50 (1954) 171 — 35 AGAROFF B W BRADY H O und COLODZIN M J Biol Chem 211 (1954) 773 — 36 KINOSHITA J H MASURAT T und HELFANT M Science 122 (1955) 72 — 37 ABRAHAM S HIRSCH P F und CHAIKOFF I L J Biol Chem 211 (1954) 31 — 38 KINOSHITA J H und MASURAT T Arch Biochem 53 (1954) 9 — 39 KREBS H A GLINIS S und EGGLESTON L V Biochem J 51 (1954) 614 — 40 GLOCK G E und McLEAY P Biochim biophysica acta 16 (1955) 446 Biochem J 51 (1955) 390 — 41a BLOOM B J Biol Chem 215 (1955) 467 — 41b FELTS J M DOELL R G und CHAIKOFF I L J Biol Chem 219 (1956) 473 — 42 THOMSON R Y HEAGY F C HITLINSON W C und DAVIDSON J V Biochem J 53 (1953) 460 — 43 HAYANO M und BORMANN R I J Biol Chem 211 (1954) 227 — 44 DERRICK M J MILLER R I und SENAG M G Fed Proc 12 (1953) 196 — 45 BEST J B J Cellul Comp l physiol 40 (1955) 23 — 46 PRICE W H CORI C F und COLOWICK S P J Biol Chem 190 (1944) 613 — 47 COLOWICK S P CORI G T und SEELIN M W J Biol Chem 168 (1944) 583 — 48 ALD W H R Chem Sc 13 (1944) 357 — 49 PERLMUTTER M und GRIFF R O J Biol Chem 174 (1948) 915 — 50 STADJE W C HALGAARD N und WILLI A G J Biol Chem 181 (1950) 61 — 51 RALL T W und LEE J M J Biol Chem 180 (1949) 791 — 52 CHRISTENSEN D J Biol Chem 180 (1949) 791 — 53 RALL T W und LEE J M J Biol Chem 180 (1949) 791 — 54 OTTAWAY J J Biochem Z 60 (1914) 53 — 55 PARK C

- 525 KINSELL L W MORFEN S MICHAELS G D REISS R FRANK F und CARBANE J J Clin Invest 30 (1952) 1491 — 526 KOTAKE Y KOTAKE Y JR HIRAKAWA M SAKAY T und YAMAGUCHI M Proc Japan Acad 29 (1953) 143 — 527 WELLS H B und KENDALL L C Proc Staff Meet Mayo Clin 16 (1941) 113 — 528 THORN G W IORSHAM P H BENNETT L I ROCHE M REISS R S SLE S A FLINK L B und SOMERVILLE W Trans Ass Amer Physicians 111 (1949) 231 — 529 LONG C N H LUKENS F D W und DONAH F C Proc Soc Exper Biol Med 38 (1937) 553 — 530 LIPSETT M N und MOORE F J J Biol Chem 197 (1952) 303 — 531 KENDALL E C HARTMAN F A BROWNELL K A und THATCHER J S Endocrinology 40 (1947) 450 — 532 STOECK H C und PORTER C C Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 65 — 533 ALTMAN K I MILLER L I und BLY C G Arch Biochem 31 (1951) 329 — 534 GOULD R G LE ROY G V OKITA G T KAWARA J J KERGAT P und BERGENSTAL D M J Laborat Clin Med 46 (1955) 372 — 535 INGLE D J Ann N Y Acad Sci 50 (1949) 576 — 536 GREGORCZYK K und MÜNICH W Klin Wochr 19 942 — 537 LI C H KALMAN C und EVANS H M Arch Biochem 22 (1949) 3 — 538a KRAHL M I Diabetes 2 (1953) 26 — 538b WICK A N DRAV D R und MACKAY F M Ann N Y Acad Sci 54 (1951) 68 — 538c HAUSBERGER F A und HAUSBERGER B C Amer J Physiol 183 (1955) 302 — 539 BORNSTEIN J J Biol Chem 201 (1953) 513 — 540 HECHTER O Vitamins and Horm 13 (1955) 293 — 541 KRAHL M E und BORNSTEIN J Nature 173 (1954) 949 — 542 WEIL MALHERBE H Nature 163 (1950) 155 — 543 FIELD J B und STEFFEN D Fed Proc 15 (1956) 250 — 544 SCHOL A H KAYE M MCGARY E und ROSE B J Laborat Clin Med 45 (1955) 765 — 545 PETERS T BURROWS B A und LOWELL F C Fed Proc 15 (1956) 608 — 546 KASS E H INGBAR S H und FINLAND M Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 547 RECKENDORF H K MCGAVACK T H und BOLLEKOGGI M A Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 548 MCGAVACK T H und BOLLEKOGGI M A Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 549 MCGAVACK T H und BOLLEKOGGI M A Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 550 MCGAVACK T H und BOLLEKOGGI M A Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 669 — 551 FABBRI A Zschr Zellforsch 43 (1955) 307 — 552 KRACHT J Zbl Path 111 (1948) 487 — 553a LAZARUS S S und BEVCOSME E A Proc Soc Exper Biol Med 50 (1941) 114 — 553b HOUSSEY B A BIASOTTI A und RIETTI C T Rev Soc Arg Biol 8 (1932) 469 — 554 LI C H EVANS H M und SIMPSON M E J Biol Chem 150 (1945) 353 — 555 HOLSSAY B A und ANDERSON E Endocrinology 41 (1949) 67 — 556 KNOBEL E und GREFF R O J Clin Endocrin 15 (1955) 844 — 557 RUSSELL J A Endocrinology 48 (1951) 467 — 558 BACH I GYULAI E und VIRANYI A Lancet 1 (1952) 1136 — 559 KINSELL L W BALCH H E und MICHAELS G D Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 683 — 560 YOUNG F G Brit med J 2 (1944) 713 J Clin Endocrinology 11 (1951) 531 — 561 EYSEL F L VIAU A COGGINS W und LYNN W S Endocrinology 50 (1952) 100 — 562a BODO H C DE SINKOFF M W KIANG S P und DEN H Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 425 — 562b BODO R C DE ALTSZULER N und KIANG S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 563 BODO R C DE ALTSZULER N und KIANG S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 564 MART W S

- HAUSLER H R MUNROE J S
565 HAIST R E und KINASH
H P und DAVIDSON I W F
J 26 (1954) 263 — 569a BARTLETT P D
J Biol Chem 218 (1956) 419 — 569b RIF
75 (1954) 363 — 570 LOTSPEICH W D

- 21 (1941) 140 —
hem 192 (1951) 817
— 123 WEBER H
d 72 (1949) 635 —
— 126 LAUTER S
- und JENKE M. Dtsch Arch Klin Med 146 (1925) 323 — 127 FALAENHAUSEN M v
Arch exper Path Pharmac 109 (1925) 249 — 128 CHAIKOFF I L und FORRER L L
Endocrinology 46 (1950) 319 — 129 COPENHAVEN J H SHIPLEY R A und MEYER
R K Arch Biochem 34 (1951) 360 — 130 BARNET H S und WICK A S J Biol
Chem 195 (1950) 657 — 131 NORD F Acta med Scand 70 (1929) 277 — 132 OLSEN
N S HEMINGWAY A und NIER A O J Biol Chem 144 (1943) 611 — 133 LUNNING
HAN L BARNES J M und TODD W R Arch Biochem 16 (1948) 403 — 134 FORRER
V COOK M und MEYER J J Biol Chem 181 (1949) 475 — 135 SAKAMI W und
LAFAYE J M J Biol Chem 193 (1951) 199 — 136 RUDNEY H Fed Proc 11 (1952)
279 — 137 ABRAHAM S CHAIKOFF I L und HANSSID W J Biol Chem 195 (1952)
567 — 138 MANN T und PARSING L Biochem J 46 (1950) 440 — 139 IRVINE R
und HEDDLESTON B Fed Proc 11 (1952) 151 — 140 CHERNICK S S und CHAIKOFF
I L J Biol Chem 184 (1951) 383 — 141 BAKER S CHAIKOFF I L und SCHLESER A
J Biol Chem 194 (1952) 435 — 142 CHERNICK S S CHAIKOFF I L und ABRAHAM S
J Biol Chem 193 (1951) 793 — 143 CORI C F und CORI G T Proc Soc Exp Biol
Med 20 (1929) 432 — 144 FLETSCHER A FAHRLÄNDER H und STALB H Helvet
physiol pharmacol acta 9 (1951) 46 — 145 WILSON T H und VINCENT T S J Biol
Chem 216 (1955) 851 — 146 MILLER M DRUCKER W R OWENS J F CRAIG J W
und WOODWARD H J Clin Invest 31 (1952) 115 — 147 WICKSELBAUM T I und
DAUGHADAY W H J Laborat Clin Med 34 (1951) 958 — 148 HILLEN J Ztschr klin
Med 163 (1955) 388 39 — 149 NABARRO J D N BECK J C und STOWERS J M
Lancet 2 (1955) 1271 — 150 RISECAN M und DAUGHADAY W H J Clin Invest 33
(1954) 49 — 151 CORI C J Endocrinology 26 (1940) 285 — 152a WEINSTEIN J J
und ROE J H J Laborat Clin Med 40 (1952) 39 — 152b LONGLEY R W SHIRKEY
A L ALVIG O H und ROE J H Proc Soc Exper Biol Med 90 (1956) 510 — 153 HERZ
H O J Biol Chem 214 (1955) 373 — 154 LEUTHARDT F TESTA I und WOLF
H P Helvet chim acta 36 (1953) 227 — 155 HERZ H G und KIDOKA T Biochim
biophysica acta 11 (1953) 427 — 156 HART M MIRSKY I A und PERISUTTI G Proc
Soc Exper Biol Med 42 (1953) 60 — 157a WACKLER H und GREST G M Proc Soc
Exper Biol Med 43 (1953) 327 — 157b FLETSCHER A PLANTA P V und RUTINGER
W A Helvet physiol pharmacol acta 13 (1955) 18 — 158 BLAKLEY R L Biochim
J 49 (1951) 257 — 159 STETTEN M R und STETTEN D J Biol Chem 183 (1949) 157
— 160 BRYCE C H DALE H HOET J P und MARKS H P Proc Roy Soc Biol 56
100 (1947) 19 55 — 161 WICK A N DRIER H H BANCROFT R W und WACKLEY E M
J Biol Chem 184 (1951) 241 — 162 GRIMMILL C I Bull Johns Hopkins Hosp 66 (1940)
232 64 (1941) 39 — 163 VILLEG C A und HASTINGS A B J Biol Chem 170 (1949)
63 — 164 HOLTFY L Acta med Scand 71 (1953) 285 — 165 REYNOLD A F HASTINGS
A B NEUBERT F B und VAMORE J J Biol Chem 213 (1955) 135 — 166a NAYER
I J DE GOUTVELDT M VAN DIJF C DE und HOLCKERT J P Ann Physiol 15
(1939) 828 — 166b HART D I und MILLER I I Biochim biophysica acta 10
(1956) 386 — 167 HOLCKERT J I und DIJF C DE Physiol Rev 27 (1947) 39 —
168 LANG S GOLDSTEIN M S und IRVINE R Amer J Physiol 177 (1951) 447 —
169 GEIGER A MACVET J TAYLOR R M und VERALLI M Amer J Physiol 177
(1949) 148 — 170 SNEYD S FASEY H I HERRICK J J und MANN F C Amer
J Physiol 124 (1948) 558 — 171 SNEYD J und SNEYD F M Amer J Physiol 175
(1953) 563 — 172 IEE N D und I
I I ALGER N J WILLIAMS R H und
I I KALLP I und SEYDOLD G Zs
A G BILLING H H und SHRECK S
176 BRUGEMANN J SCHOLE J und I
177 LONG C Biochem J 50 (1952) 4
II sp 62 (1948) 408 — 179 LUNDGREN
Arch Physiol 41 (1939) 20 — 180 BODO H C und NEWIRTH I Amer J Physiol 103
(1933) 3 — 181 DODGE K M und GORAN H A F J Physiol 50 (1951) 314 —
182 SWENSSON A Acta physiol Scand 11 Suppl 33 (1951) — 183 HED S L Compt rend

- 525 KINSELL I W MORGAN E MICHAELS G D REISS R FRANK F und CARBANF J J Clin Invest 30 (1952) 1491 — 526 KOTAKE Y KOTAKE Y JR H KAWA M SAKAN T und YAMAGUCHI M Proc Japan Acad 29 (1953) 143 — 527 WELLS B B und KENDALL E C Proc Staff Meet Mayo Clin 10 (1941) 113 — 528 THORN G W FORSHAN P H BENNETT L I ROCHE M REISS R SLESS E A FLINK E H und SOWERVILLE W Trans Ass Amer Physicians 62 (1949) 931 — 529 LONG C N H LUFKIN F D W und DONAH F C Proc Soc Exper Biol Med 36 (1937) 553 — 530 LIPSETT M N und MOORE I J J Biol Chem 197 (1952) 303 — 531 KENDALL L C HARTMAN F A BROWNELL K A und THATCHER J W Endocrinology 40 (1947) 450 — 532 STOFER H C und PORTER C C Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 65 — 533 ALTMAN H I MILLER L I und BLA C G Arch Biochem 31 (1951) 329 — 534 GOULD R G LE ROY G V OKITA G T KAHARA J J KEEG P und BERGENSTAL D M J Laborat Clin Med 46 (1955) 372 — 535 INGLE D J AND Y Acad Sci 50 (1949) 576 — 536 GREGORCZYK K und MUNCH W Klin Wochr 1949 9:2 — 537 LI C H KALMAN C und EVANS H M Arch Biochem 22 (1949) 35 — 538a KRAHL M L Diabetes 2 (1953) 96 — 538b WICK A N DRIET D R und MACKAY E M Ann N Y Acad Sci 54 (1951) 684 — 538c HALSBERGER F A und HALSBERGER B C Amer J Physiol 183 (1955) 302 — 539 BORNSTEIN J J Biol Chem 205 (1953) 513 — 540 HECHTER O Vitamins and Horm 13 (1955) 293 — 541 KRAHL M E und BORNSTEIN J Nature 173 (1954) 949 — 542 WELZ MÄLNER H Nature 165 (1950) 155 — 543 FIELD J B und STETTER D Fed Proc 10 (1955) 250 — 544 SCHOL A H KAYE M MCGARY E und ROSE B J Laborat Clin Med 43 (1955) 765 — 545 PETERS T BURROWS B A und LOWELL F C Fed Proc 10 (1956) 608 — 546 KASS I H INGBAR S H und FINLAND M Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 660 — 547 RECAENDORF H K MCGAVACK I H und BOLTKEGILL M A Proc Soc Exper Biol Med 90 (1955) 5 — 548 DUSTAN H CONCORAN A C TAYLOR R D und PAGE I H Arch int Med 57 (1951) 627 — 549 HOLTEY C und LUNDBERG K Scand J Laborat Invest 2 (1950) 317 — 550 WEINTRAUB D H CALCAGNO P L KELLERER M K und RUBIN M J Proc Soc Exper Biol Med 51 (1950) 549 — 551 FABBRI A Zschr Zellforsch 43 (1955) 307 — 552 KRACHT J Zbl Path 91 (1948) 487 — 553a LAZARUS S S und BENCOSME M A Proc Soc Exper Biol Med 89 (1952) 114 — 553b HOLSSAY B A DIASOTTI A und RIETTI C T Rev Soc Arg Biol 8 (1952) 469 — 554 LI C H EVANS H M und SIMPSON M E J Biol Chem 169 (1953) 357 — 555 HOLSSAY B A und ANDERSON M Endocrinology 40 (1949) 69 — 556 KNODL F und GREIF R O J Clin Endocrin 10 (1955) 844 — 557 RUSSELL J A Endocrinology 49 (1951) 462 — 558 BACH I GYULAI E und VIRANCI A Lancet 2 (1952) 1136 — 559 KINSELL L W BALCH H E und MICHAELS G D Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953) 683 — 560 YOUNG F G Brit med J 2 (1944) 715 J Clin Endocrinology 11 (1951) 531 — 561 ENGEL F L VIAU A COGGINS W und LIPP W S Endocrinology 50 (1952) 100 — 562a BODO R C DE SINKOFF M W KILG S P und DEY H Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 425 — 562b BODO R C DE ALTSEULER N und KIANG S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 563c BODO R C DE SINKOFF M W Recent Progr Horm Res 9 (1953) 511 — 563 MARY W ANDERSON E FONG C T O und EVANS H M Proc Soc Exper Biol Med 63 (1949) 38 — 564 WILHELM A E The Hypophyseal Growth Hormone S 59 Herausgegeben von SMITH R W GAEBLER O H und LONG C N H New York 1955 — 565 CAMPBELL J HALSLER H R MUNROE J S — 1951 13 — 566 HAIST R E und KINASH H P und DAVIDSON I W F J 20 (1954) 263 — 569a BART J Biol Chem 218 (1956) 419 — 569b RINGLER I und LEONARD M L Endocrinol 61 (1954) 363 — 570 LOTSPEICH W Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 85 — 1954 13 —

A L und McLEAN P Biochem J 54 (1953) 413 — 576 LOTSPEICH W J Clin Med 40 (1952) 921 Fed Proc 12 (1953) 91 — 577 SZEGO C M und WHITE A Endocrinology 44 (1949) 150 — 578 GREENBAUM A L und GRAYMORE C N Biochem

- (1956) 741 — 239 GORAYSON F H und LUKAR S D Arch Biochem 21 (1949) 40 —
 240 SACKS J Amer J Physiol 143 (1945) 157 172 (1953) 93 — 241 KVAMME L
 Scand J Clin Lab Invest 9 (1956) 101 — 242 BARTLEY W und DAVIES R E
 Naver J H
 V H J Biol
 Exper Therap
 Amer J Physiol
 J Cellul Comp
 (1952) 1 13
 physica acta 14 (1954) 241 14 (1954) 335 — 249 BARTLEY W und DAVIES R E
 Biochem J 57 (1954) 37 — 250a STADIE W C HALGAARD A MARSH J B und HILLS
 A G Amer J Med Sci 218 (1949) 265 270 — 250b STADIE W C HALGAARD A und
 VAUGHAN M J Biol Chem 199 (1952) 729 — 251 ASHMORE J HASTINGS A B NPS
 BETT P B und REYOLD A E J Biol Chem 218 (1956) 77 — 252 PEARSON O H
 HSIEN C K DETOIT C H und HASTINGS A B Amer J Physiol 154 (1949) 261 —
 253 FELTS J M CHAIKOFF I L und OSBORN M J J Biol Chem 191 (1951) 683 103
 (1951) 357 — 254a VILLER C A und HASTINGS A B J Biol Chem 181 (1949) 131 —
 254b VILLER C A WHITE V A und HASTINGS A B J Biol Chem 195 (1952) 287 —
 255 TENG C T Arch Biochem and Biophys 44 (1954) 415 — 256 WRENTHALL O A
 B GOCH A und RITCHIE R C Diabetes 1 (1952) 87 — 257 JORPES F und RASTGELD
 Acta Phys Scand 29 (1954) 163 — 258 BURGER M Arch exp Path u Pharmacol
 174 (1954) 130 — 259a MIRSKY I A und BROTH KAHN R H Arch Biochem and Bio
 phys 20 (1949) 1 — 259b BROTH KAHN R H und MIRSKY I A Arch Biochem and
 Biophys 20 (1949) 10 — 260 WEISSBERG H F FRIEDMAN A und LEVINE R Amer J
 Physiol 159 (1949) 332 — 261 FLIGER A J und WILLIAMS R H Proc Soc Exper
 Biol Med 87 (1954) 67 352 Amer J Physiol 140 (1955) 9 13 Diabetes 4 (1955) 8 —
 262 VAUGHAN M Biochim biophysica acta 13 (1954) 472 — 263 BROTH KAHN R H SIM
 KIN B und MIRSKY I A Arch Biochem and Biophys 25 (1950) 157 27 (1950) 174 —
 264 MIRSKY I A PERILLETI G und DIXON F J Proc Soc Exper Biol Med 60 (1954)
 248 J Biol Chem 214 (1955) 397 — 265 TOMIZAWA H H VETLEY M I NARAHARA
 H T und WILLIAMS R H J Biol Chem 214 (1955) 285 J Amer Chem Soc 76 (1954)
 11 — 266 MELLINKOFF S M JENSEN H J und FRANKLAND M Arch Int Med 94
 (1954) 604 — 267a MIRSKY I A und PERILLETI G Endocrinology 12 (1953) 698 Science
 122 (1954) 559 Proc Soc Exp Biol Med 84 (1955) 76 — 267b MIRSKY I A Ciba
 F und Coll Endocr
 PERILLETI G und DIXON
 BERG M K Proc S
 KAHN R H und HO
 HENLEY L D Wil
 268 MIRSKY I A PERILLETI G und DIXON F J Proc Soc Exper Biol Med 60 (1954)
 248 J Biol Chem 214 (1955) 397 — 265 TOMIZAWA H H VETLEY M I NARAHARA
 H T und WILLIAMS R H J Biol Chem 214 (1955) 285 J Amer Chem Soc 76 (1954)
 11 — 266 MELLINKOFF S M JENSEN H J und FRANKLAND M Arch Int Med 94
 (1954) 604 — 267a MIRSKY I A und PERILLETI G Endocrinology 12 (1953) 698 Science
 122 (1954) 559 Proc Soc Exp Biol Med 84 (1955) 76 — 267b MIRSKY I A Ciba
 F und Coll Endocr
 PERILLETI G und DIXON
 BERG M K Proc S
 KAHN R H und HO
 HENLEY L D Wil
 269 MLOVET P J und COVAL M Biochem J 59 (1955) 179 — 270 LOWELL F C
 Proc Soc Exper Biol Med 70 (1942) 167 J Clin Invest 23 (1944) 220 233 J Clin In
 vest 26 (1947) 57 275 — 271 LOWELL F C und FRANKLIN W J Clin Invest 24
 (1949) 199 — 272 RALSCH STROHMANN J G und SAUER H Klin Wochr 1953 551 —
 273 LERMAN I Amer J Med Sci 207 (1944) 354 — 274 HYDERBETITZ T und MEYER
 H Schweiz Med Wochr 1954 501 — 275 BAILEY C C
 KERNER H und KASTNER H Klin
 Wochr 1954 501 — 276 BAILEY C C
 KERNER H und KASTNER H Klin
 Wochr 1954 501 — 277 DOFFER W ROFF F KLIN R U
 280 GARDE K und KUPPERS I
 FITH M J Biol Chem 154 (1950) 289 — 282 STOLL W Zschr Naturforsch 1 (1946)
 101 — 83 GITTER S und CARDEZA A F Rev Soc Argent Biol 22 (1946) 303 —
 284 BHATTACHARYA S K ROBSON J S und STEWART C P Biochem J 62 (1956) 12
 — 285b MACDONALD M K und BHATTACHARYA S K Quart J exper Physiol 41 (1956)
 103 — 285c BRICKMANN G und ISAACS S H J Amer Chem Soc 71 (1949) 399 —
 286 TISSON R S und RIBET J A Arch Biochem and Biophys 11 (1945) 1 —
 287 SCHIOLER I Biochim biophysica acta 2 (1948) 250 — 288 LOUBATIERES A und
 HAYARD I Compt rend Acad Sci 232 (1951) 257 — 289 KAGOTA I J Laborat Clin
 Med 84 (1949) 568 — 290 ROOF M A und GREY K K J Pharmacol Exper Therap
 101 (1952) 404 — 291 WOLFF H MASKE H STAMPEL H und BALNGARTEN F Arch

- 525 KINSELL L W MORGAN E MICHAELS G D REISS R FRANK F und
CARBANE J J Clin Invest 30 (1952) 1491 — 526 KOTAKE Y KOTAKE Y JR H &
KAWA M SAKAI T und YAMAGUCHI M Proc Japan Acad 29 (1953) 113 —
527 WELLS B B und KENDALL H C Proc Staff Meet Mayo Clin 16 (1941) 113 —
528 THORN G W FORSHAM P H BENNETT I L ROCHE M REISS R S SLESS A
A FLINK E B und SOMERVILLE W Trans Ass Amer Physicians 62 (1949) 931 —
529 LONG C N H LUKENS F D W und DOHAN F C Proc Soc Exper Biol Med 31
(1937) 553 — 530 LIPSETT M N und MOORE F J J Biol Chem 197 (1952) 301 —
531 KENDALL L C HARTMAN F A BROWELL K A und THATCHER J S Endo-
crinology 40 (1947) 150 — 532 STOFFK H C und PORTER C C Proc Soc Exper Biol
Med 74 (1950) 65 — 533 ALTMAN K I MILLER L L und BLY C G Arch Biochem
31 (1951) 329 — 534 GOULD R G LE ROY G A OKITA G T KASABA J J KEIGAN
P und BERENSTAL D M J Laborat Clin Med 46 (1955) 372 — 535 INGLE D J Ann
N Y Acad Sci 50 9 576 576 C 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
912
(1949
D R
F A
J Biol
541 KRAHL M L und BORNSTEIN J Nature 173 (1954) 949 — 542 WEIL MAHERRE
H Nature 160 (1950) 155 — 543 FIELD J B und STETZEN D Fed Proc 10 (1955)
250 — 544 SCHOU A H KAYE M MCGARY F und ROSE H J Laborat Clin Med
45 (1955) 765 — 545 PETERS T BURROWS B A und LOWELL F C Fed Proc 10
(1956) 608 — 546 KASS L H INGBAR S H und FINLAND M Proc Soc Exper Biol
Med 73 (1950) 669 — 547 RECKENDORF H K MCGAVACK T H und BOLLEKOGG M A
Proc Soc Exper Biol Med 90 (1955) 75 — 548 DILSTON H CORCORAN A C TAYLOR
R D und PAGE I H Arch int Med 8
K Scand J Laborat Invest 2 (1950)
KELLEHER M K und REID M J
551 FABBRI V Zschr Zellforsch 43 (1951)
487 — 552a LAZARUS S S und BENCO
114 — 552b HOUSSAY B A BIASOT
(1932) 469 — 553 LI C H EVANS H
353 — 554 HOLSSAY B A und A
556 KNOBIL L und GREFF R O J Clin Endocrinol 1 (1955) 844 — 555 RUSSELL J A
Endocrinology 49 (1951) 469 — 556 BACH I GYLLAI E und VIRANYI A Lancet
(1952) 1136 — 557 KINSELL L W BALCH H E und MICHAELS G D Proc Soc
Exper Biol Med 83 (1953) 683 — 558 YOUNG F G Brit med J 2 (1944) 715 J Clin
Endocrinology 11 (1951) 531 — 559 ENGEL F L VIAL A COGGINS W und LYNN
W S Endocrinology 50 (1957) 100 — 560a BODO R C DE SINKOFF M W KANG
S P und DEN H Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 425 — 560b BODO R C DE
ALTSZULER N und KANG S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 561c BODO
R C DE SINKOFF M W Recent Progr Horm Res 8 (1953) 511 — 562 MART W
ANDERSON E FONG C T O und FLEAS H M Proc Soc Exper Biol Med 63 (1943) 38
— 563 WILHELM A E The Hypophyseal Growth Hormone S 59 Herausgegeben von
SMITH R W GAEDLER O H und LONG C N H New York 1955 — 564 CAMPBELL J
HAUSLER H H Munch
566 HAIST R E un
H P und DAVIDSON
J 26 (1954) 263 — 5
J Biol Chem 218 (1956) 419 — 569b RINGLER I und LEONARD S L Endocrinol gy
65 (1954) 363 — 570 LOTSPEICH W D Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 85 —
19

A L und McLEAY P Biochem J 54 (1953) 413 — 566 LOTSPEICH W und WHITE A
Clin Med 40 (1952) 921 Fed Proc 12 (1953) 91 — 577 SZEGO C M und WHITE A
Endocrinology 44 (1949) 150 — 578 GREENBAUM A L und GRAYNORE C A Biochem

- Amer J Physiol 137 (1949) 418 — 353 ABELIN I und PFISTER H Klin Wschr 1940, 790 — 354 JORDAN P H LAST J H PIRESKY I und BOVD E Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950) 243 — 355 TALJI M Arch hist japon 8 (1955) 281 — 356a SOSKIN S ALLWEISS M D und CONY D J Amer J Physiol 109 (1934) 155 — 356b SOSKIN S und ALLWEISS M D Amer J Physiol 110 (1935) 4 — 357 MAYN F C und MAGATH T B Arch Int Med 31 (1923) 77 — 358 HOLT C v HOLT L v KROVER B und KURNAL J Naturwissenschaften 41 (1954) 166 Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 78 — 359 ALLEN F M BOWIE H J MACLEOD J J R und ROBINSON W I Brit J Exper Path 5 (1924) 75 — 360 DRAGSTEDT L R DONOVAN P B CLARK D G GOODPASTURE W C und VERMEULEN C Amer J Physiol 127 (1939) 755 — 361 DRAGSTEDT L R VERMEULEN C GOODPASTURE W C DONOVAN P B GEER W A Arch Int Med 64 (1939) 1017 — 362 HARRIS R C und OLMO L J Clin Invest 23 (1934) 1294 — 363a MARKEES S Zschr Klin Med 14, (1919) 354 Schweiz Med Wschr 1912, 1290 — 363b FOX P P WEINSTEIN H R SMITH J A und GREENBERG M Arch Biochem und Biophys 40 (1952) 323 — 364 MARTIN R W Zschr Physiol Chem 244 (1937) 242 — 365 TROPP C Klin Wschr 1941, 207 — 366 THOROGOOD G und ZIMMERMANN B Endocrinology 37 (1955) 191 — 367 DRAGSTEDT L R ALLEN J O und SMITH P M Proc Soc Exper Biol Med 54 (1943) 292 — 368 ROCKEY C W Ann Surg 119 (1943) 603 — 369 GOLDBERGER M G und CLARK D E J Clin Endocrin 4 (1944) 194 — 370 PRIESTLEY J T COMFORT M W und RADCLIFFE J Ann Surg 119 (1944) 211 — 371 BRUNSCHWIG A RICKETTS H T und BIGELOW R R Surg Gynec Obstetr 80 (1945) 252 — 372 FALLIS L S und SZILAGYI D L Ann Surg 129 (1948) 639 — 373 CANDELA J L H J Clin Endocrin Metabol 12 (1952) 225 — 374 MIALHE P Compt rend Acad Sci 241 (1955) 1500 1851 — 375 SUTHERLAND E W und OLIVE C DE J Biol Chem 175 (1948) 663 — 376 LARSON J Dtsch Zschr Verdauungskrrh 11 (1951) 295 — 377 SINGER M und SPERLINGS J J Mount Sinai Hosp 22 (1955) 378 — 378 LAET J F DE und BROCKE J VAN DER Acta gastroenterol Belg 14 (1951) 731 — 379 FRIEDMAN M S SACETTA A J und MCGOVERA G J Surg Gyn Obstetr 100 (1955) 201 — 380 MCCLARRIE I Amer J Dis Child 80 (1950) 861 87 (1954) 399 Fed Proc 9 (1950) 37 — 381 ALVAREZ W C Nord med 21 (1954) 27 vgl EVANS R M LITTLER T R und PEMBERTON H S J Clin Path 5 (1955) 110 — 382 BIGNICH J R und KORNATZ STEGMANN B Wschr Kinderh 102 (1954) 49 — 383a BROCC P und VERNE J Presse med 1954, 770 — 383b HILVERMAN D L Arch Path 60 (1955) 359 — 384a DRURY D R WICK A und SHERRILL J W Diabetes 3 (1955) 129 — 384b FEVER H Das Inselsystem des Pankreas Stuttgart 1950 — 385 BORNSTEIN J und LAWRENCE R D Brit Med J 1 (1951) 732 — 386 KENNY A J J Clin Endocrin 15 (1955) 1089 — 387 SALTER J M DAVIDSON I W F und BERT C H Fed Proc 15 (1956) 160 — 388 TOMIZAWA H H TIERBERGHEIN J M HALSEY D D und WILLIAMS R H Fed Proc 15 (1956) 534 — 389 ITALLIE T B v MOHAY M C und DOTTI I B J Clin Endocrin 15 (1955) 28 — 390 PINCUS I J J Clin Endocrin 10 (1950) 556 Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950) 377 — 391 HOLT C v HOLT L v KROVER B und KURNAL J Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 9 (1956) 175 14 — 392a ELWICK H HAD C J WITTEY T H W T M ARAI Y und SMITH A J Clin Invest 34 (1955) 1830 — 392b ELWICK H Nature 177 (1956) 822 — 393a ANDERSON G F Science 122 (1955) 457 Diabetes 2 (1954) 464 466 — 393b INGLE J J GRICE M S DELAY M und RITMAN J P Amer J Physiol 143 (1955) 413 — 394 MYERS J D KIBLER R F und TAYLOR W J J Clin Endocrin 11 (1952) 151 — 395 INGLE J J SPENCER J E und HUMPHREY L M Proc Soc Exper Biol Med 41 (1953) 272 — 396 HOLT C v HOLT L v KROVER B und KURNAL J Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 397 LOUBATIERES A Fr med 1954, 1 28 Compt rend Acad Sci 241 (1955) 515 — 398 HOLT C v HOLT L v KROVER B Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 399 HOLT C v HOLT L v KROVER B Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 400 HOLT C v HOLT L v KROVER B Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 401 HOLT C v HOLT L v KROVER B Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 402 HOLT C v HOLT L v KROVER B Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 403 HOLT C v HOLT L v KROVER B Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 404 HOLT C v HOLT L v KROVER B Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 405 HOLT C v HOLT L v KROVER B Arch Exper Path Pharmac 224 (1955) 66 — 406 FOX P P C STA C und GALASSINO G Fed Proc 15 (1956)

- 525 KINSELL L W MORGAN S MICHAELS G D REISS R FRANK F und
CARBANE J J Clin Invest 30 (1950) 1491 — 526 KOTAKE Y KOTAKE Y III H
KAWA M SAKAI T und YAMAGUCHI M Proc Japan Acad 29 (1953) 143 —
507 WELLS B B und KENDALL H C Proc Staff Meet Mayo Clin 10 (1941) 113 —
528 THORN G W FORSHAM P H BENNETT L L ROCHE M REISS R S SLES
A FLINK E B und SOMERVILLE W Trans Ass Amer Physicians 62 (1949) 93
529 LONG C H LUKENS F D W und DONAH F C Proc Soc Exper Biol Med 36
(1937) 553 — 530 LIPSETT M N und MOORE F J J Biol Chem 197 (1952) 303
531 KENDALL F C HARTMAN F A BROWNELL K A und THATCHER J S Endocr
nology 40 (1947) 450 — 532 STORER H C und PORTER C C Proc Soc Exper Biol
Med 74 (1950) 65 — 533 ALTMAN K I MILLER L I und BLAY C G Arch Biochem
81 (1951) 329 — 534 GOLDBERG R G LE ROY G V ORITA G T KABARA J J KEEGIV
P und BERGENSTAL D M J Laborat Clin Med 40 (1955) 172 — 535 INGLE D J Ann
N Y Acad Sci 60 (1949) 576 — 536 GREGORCZYK K und MUNICH W Klin Wochr 194
9:2 — 537 LI C H KALMAN C und EVANS H M Arch Biochem 22 (1949) 35 —
(1949) 512 — 538a KRAHL M E Diabetes 2 (1953) 26 — 538b WICK A N DRIET
D R und MACHAY F M Ann N Y Acad Sci 54 (1951) 684 — 538c HALSBERGER
F A und HALSBERGER B C Amer J Physiol 183 (1955) 302 — 539 BORNSTEIN J
J Biol Chem 203 (1953) 513 — 540 HECHTER O Vitamins and Horm 13 (1955) 93 —
541 KRAHL M E und BORNSTEIN J Nature 173 (1954) 949 — 542 WEIL MALHERBE
H Nature 165 (1950) 155 — 543 FIELD J B und STETTER D Fed Proc 10 (1950)
250 — 544 SCHOL A H KAYE M MCGARY F und ROSE B J Laborat Clin Med
43 (1955) 765 — 545 PETERS T BURROWS B A und LOWELL F C Fed Proc 1
(1956) 608 — 546 KASS E H INGBAR S H und FINLAND M Proc Soc Exper Biol
Med 73 (1950) 669 — 547 RECKENDORF H K MCGAVACK T H und BOLLEGGI M A
Proc Soc Exper Biol Med 90 (1955) 75 — 548 DUSTAN H CONCORAN A C TAYLOR
R D und PAGE I H Arch int Med 87 (1951) 697 — 549 HOLTEY C und LUNDSTROM
K Scand J Laborat Invest 2 (1950) 317 — 550 WEINTRAUB D H CALCAGNO P L
KELLEHER M K und RUBIN M J Proc Soc Exper Biol Med 81 (1950) 540 —
551 FABBRINI A Zschr Zellforsch 43 (1955) 307 — 552 KRACHT J Zbl Path 91 (1950)
187 — 553a LAZARUS S S und BENCOSME S A Proc Soc Exper Biol Med 80 (1950)
114 — 553b HOLSSAY B A BIASOTTI A und RIETTI C T Rev Soc Arg Biol 8
(1932) 469 — 554 LI C H EVANS H M und SIMPSON M F J Biol Chem 169 (1949)
353 — 555 HOLSSAY B A und ANDERSON E Endocrinology 40 (1949) 6 —
556 KNOBIL L und GREIF R O J Clin Endocrinol 10 (1950) 844 — 557 RUSSELL J A
Endocrinology 49 (1951) 462 — 558 BACH I GYULAI E und VIRANLI A Lancet
(1950) 1136 — 559 KINSELL L W BALCH H E und MICHAELS G D Proc Soc
Exper Biol Med 63 (1953) 683 — 560 LOUNG F G Brit med J 2 (1944) 715 J Clin
Endocrinology 11 (1951) 531 — 561 ENGEL F L VIAL A COGGINS W und LLOYD
W S Endocrinology 50 (1952) 100 — 562a BODO R C DE SINKOFF M W KANG
S P und DEY H Proc Soc Exper Biol Med 81 (1952) 425 — 562b BODO R C DE
ALTSZULER N und KANG S P J Clin Endocrinol 15 (1955) 897 — 562c BODO
R C DE SINKOFF M W KANG S P und DEY H Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950)
ANDERSON E FONG C
— 564 WILHELM I E
SMITH R W GAEBLER
HAUSLER H R MUNRO
566 HAIST R E und
H P und DAVIDSON I
J 26 (1954) 263 — 569a BARTLETT P D GRIMMETT P BEERS L und SHERMAN
J Biol Chem 218 (1956) 419 — 569b RINGLER I und LEONARD S L Endocrinol
11 (1950) 363 — 570 LOTSPEICH W H Proc Soc Exper Biol Med 73 (1950)
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600

- Ann int Med 37 (1952) 173 — 463 TORVBLON \ Act med Scand 153 (1955) 143 154
 (1956) 83 — 464a WORTHAM J T und HEADSTRAIN J W Diabetes 3 (1954) 367 —
 464b MALINS J M Lancet 1 (1956) 530 — 465a KINGSLEY L W BALCH H E und
 WEYLAND R D Amer J Med 19 (1955) 295 — 465b KINGSLEY L W LAWRENCE L
 und WEYLAND R D J Clin Endocrin 15 (1955) 859 — 466 IZZO J L und EILERS A
 Science 123 (1956) 417 — 467 SPRAGUE R G HAYLES A B MASON H L POWER
 M H und BENNETT W A J Laborat Clin Med 33 (1948) 1472 — 468 GELLER W
 LADUE J S und GLASS G B J Arch Int Med 87 (1951) 124 — 469 HALSBERGER
 F A und HALSBERGER B C Fed Proc 15 (1956) 89 — 470 HAUSBERGER F A und
 RAMSAY A J Endocrinology 53 (1953) 423 — 471 HILLS O W POWER M H
 und WILDER H M Diabetes 1 (1952) 351 — 472 FRAWLEY T F Ann N Y Acad
 Sc 111 (1955) 464 — 473 COLBY C DE GRAY C H und LUTNOV J H Nature 170
 (1952) 494 — 474 GEMMEL C A J Clin Endocrinology 13 (1953) 898 — 475 MEYER
 HEIM G und HUBERER H J Naturwissenschaften 39 (1954) 482 — 476 HOET J P
 Diabetes 2 (1954) 1 — 477 HOET J P Sympos Quant Biol Cold Spring Harbor 19
 (1954) 182 — 478a BJORKLUND S I Acta endocrin 15 (1954) 25 — 478b BJORKLUND
 S I und JENSEN C C Acta paediatr 43 (1954) 501 — 479 HOLSSAY B A RODRIGUES
 R R und GARDEZA A F Endocrinology 64 (1954) 550 — 480 BISHOP P M I und
 CLYNE J H Proc Roy Soc Med 45 (1952) 168 — 481 WELT I D STETTER D
 JACLE D J und MONLEY E H J Biol Chem 197 (1952) 57 — 482 TREMOLETTES J
 DERACHE R und GRIFFATON G Ann endocr 10 (1954) 408 — 483 WEBER G ALLARD
 C LAMIRANDE G de und CANTERO A Endocrinology 54 (1956) 40 — 484 INGLE D J
 Endocrinology 31 (1942) 619 — 485 KEYES O H und KELLEY A C Amer J Physiol
 154 (1949) 351 — 486 WANG F C Nature 165 (1950) 27 — 487 CHIU C Y und NEED
 HAN D M Biochem J 46 (1950) 114 120 — 488 INGLE D J WEEKS R C und DEARY
 D G Proc Soc Exp Biol Med 94 (1953) 314 — 489a POPPER H und MOZASKE O
 Wien klin Wochr 2 (1930) 1471 Virchows Arch 279 (1931) 819 — 489b BONDY P H
 SHELTON W H und EVANS L D J Clin Invest 24 (1949) 1216 — 489c VALLANCE
 OWEN I J Clin Path 5 (1952) 42 — 490 SECKEL J P G Endocrinology 26 (1940) 97 —
 491 LOWWAY L J und HINGENY D Biochem J 40 (1946) 561 — 492 WINTERVITZ W W
 Fed Proc 15 (1956) 202 — 493 LEIPIN T und VERZAR F Biochem J 40 (1950) 562
 — 494 BARTLETT O H WICK A N und MACHAY F M J Biol Chem 174 (1949) 1007
 — 495 MONTIGEL C Helv chim acta 24 (1941) 42 — 496 GIBELL O klin Wochr
 1941 825 — 497 KLEIN R WIGAND F A JONES M und GREENWAY L Pediatrics
 17 (1946) 214 — 498 THORN O W KOEFF G F LEWIS R A und OLSEN F F J
 Clin Invest 10 (1940) 813 — 499 GISTELSON S Acta endocrinol 13 (1954) 223 22 (1956)
 87 Acta med Scand 146 (1953) 98 — 500 CONY J W LOUIS L H und JORVSTON
 M W J Laborat Clin Med 34 (1949) 255 — 501 INGLE D J SHEPPARD R OSERLE
 I A und KLEPFGA " " IMPSON
 M F und LI C H " " (1950)
 111 — 502 BONDY I " " ESTELD
 M B und AZZANIS J " " ZEMAN
 H D Yale J Biol Med " " M J
 Biol Chem 174 (1947) 405 — 503 KLINE D L Endocrinology 45 (1949) 596 —
 504 RUSSELL J A und WILHELM A E J Biol Chem 140 (1941) 747 137 (1941) 713 —
 505 LONG C A H Endocrinology 30 (1947) 870 — 511 AWAPARA J MARVIN H N
 und WELLS B B Endocrinology 44 (1949) 374 — 512 BENNETT L I APPLEGARTH
 A P und LE C H Proc Soc Exper Biol Med 63 (1947) 356 — 513 UMBREIT W W
 Ann N Y Acad Sci 61 (1951) 569 — 514 HESS M C KYLE E H und DOOLAN P D
 Proc Soc Exper Biol Med 111 (1951) 414
 515 GATBLER O H und WATKINS J C " " " "
 516 HUNDLEY J M und SEERFL W " " " "
 517 TAYLOR J Biochem 40 (1953) 295 " " " "
 518 Mc DANIEL I O und HUNDLEY " " " "
 519 MARGOLYN DAVIS G D BECK " " " "
 Proc Soc Exper Biol Med 89 (1955) 721 — " " " "
 (1946) 241 — 522 PORTER C C STORCK H C " " " "
 523 191 — 524 METTING D klin Wochr 1944 " " " "
 525 D MANGEN S PARTRIDGE J W BOLING L " " " "
 14 (1954) 161 — 526 FUGEL M G und FAGE " " " "

- J 63 (1956) 163 — 579 DECEY I. Endocrine J. (1956) 279 — 580a DECEY I. and RUSSELL J. A. und RUSSELL J. A. und BLOOM W. Endocrinology (1958) 193 — 583 KRANE A. E. und RUSSELL J. A. GAEBLER O. H. J. Biol. (1951) 99 — 587 BARTLEY Recent Progr. Horm. Res. K. R. und BROWN J. H. 19 Int. Physiol. Congr. 1953 261 — 590 LOTSPEICH W. D. und SHELTON J. R. J. Biol. Chem. 185 (1950) 221 — 591 FRIEDBERG I. und GREENBERG D. M. Arch. Biochem. 17 (1948) 193 — 592 RUSSELL J. A. Exp. Diabetes (Oxford 1954) 259 — 593a GAARENSTROOM J. H. und JONGH S. E. DE Koninkl. Ned. Akad. Wetensch. Proc. 51 (1948) 166 — 593b BEATON G. H. und CURRY D. M. Endocrinology 54 (1956) 797 — 594 PRUDEN J. F. YOUNG M. K. und STIRMAN J. A. J. Laborat. Clin. Med. 47 (1956) 370 — 595 RUSSELL J. A. und CAPPIELLO M. Endocrinology 44 (1949) 333 — 596 GREENBAUM A. L. und YOUNG F. G. Nature 165 (1950) 521 J. Endocrinol. 9 (1953) 127 — 597 YOUNG I. G. J. Clin. Endocrin. 11 (1951) 531 — 598 YOUNG I. G. Biochem. J. 39 (1945) 515 — 599 RAMOS R. und NOGALLES C. DE Helvet. mediat. acta 3 (1948) 423 — 600 BARNES H. H. F. und SWYER G. I. M. Brit. Med. J. 2 (1952) 914 — 601a HULTQUIST G. T. Acta path. microbiol. Scand. 25 (1948) 131 — 601b HULTQUIST G. T. und FYRBERG T. Acta endocrin. 3 (1949) 365 — 602 CONTOPOULOS A. N. und SIMPSON M. E. Fed. Proc. 15 (1956) 39 — 603 ROYENBERG M. MONTY W. DORAN F. G. LUCAS V. und BOIRQUE L. Endocrinology 55 (1951) 709 — 604 MILMAN A. L. MOOR P. DE und LUKENS F. D. W. Amer. J. Physiol. 160 (1951) 354 — 605 CHAIKOF L. F. MEL R. WRENTHALL H. A. MARKOWITZ J. und CAMPBELL J. Fed. Proc. 15 (1956) 31 — 606 RANDLE P. J. und YOUNG I. G. J. Endocrinol. 13 (1956) 335 — 607a RANDLE P. J. The Hypophyseal Growth Hormone S. 413 Herausgegeben von SMITH R. W. GAEBLER O. H. und LONG C. N. H. New York 1955 — 607b BENNETT L. L. et al. S. 447 — 608 RANDLE P. J. Lancet 1 (1954) 441 809 — 609 BELBROOK R. D. und OTTAWAY J. H. J. Physiol. 123 (1954) 57 P. J. Endocrin. 11 (1955) 50 — 610 MAUSSEN A. P. Arch. internat. pharmacodyn. therap. 84 (1952) 431 — 611 GAEBLER O. H. und ROBINSON A. R. Endocrinology 30 (1942) 627 — 612 HAIST R. E. Diabetes 2 (1953) 295 — 613 KINASH B. McDougall I. LEVINS M. A. BRYANS F. E. und HAIST R. I. Diabetes 2 (1953) 112 — 614a OTTAWAY J. H. Nature 167 (1951) 1064 Brit. med. J. 2 (1953) 35 — 614b Biochim. biophysica acta 11 (1953) 443 — 614b SIREX O. V. und BEST C. H. Amer. J. Physiol. 185 (1956) 55 — 615a HARTZ M. BODO R. C. DE KIANG S. P. und ANCOVITZ A. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 76 (1951) 21 — 615b BODO R. C. DE HARTZ M. ANCOVITZ A. und KIANG S. P. Amer. J. Physiol. 163 (1950) 310 — 616 PARK C. R. DALCHADAY W. H. BROWN D. H. und CORNBLEATH M. Symposium on Carbohydrate Metabolism S. 43 Baltimore 1952 — 617 BEST C. H. Ciba Foundation C. H. Liquidus und Endocrinology 9 (1956) 74 — 618 CAMPBELL J. KEENAN H. C. und BEST C. H. Amer. J. Physiol. 126 (1939) 455 — 619a CAMPBELL J. MANROE J. S. HANGLER H. R. und DAVIDSON I. W. F. Endocrinology 53 (1953) 549 — 619b BLACK H. O. McDougall I. Reid F. und YOUNG I. G. Lancet 1 (1952) 19 — 620 HAIST R. I. Physiol. Rev. 24 (1944) 403 — 621a STADIE W. C. HALGARD N. und VALGANN W. J. Arch. Clin. 200 (1953) 25 — 621b MANN S. B. und HALGARD N. J. Clin. Invest. 31 (1952) 107 — 622 PARK C. R. BROWN D. H. CORNBLEATH M. DALCHADAY W. H. und KRAHL M. L. J. Biol. Chem. 197 (1952) 151 — 623 SPIRTOS H. N. und HALMI S. S. Amer. J. Physiol. 179 (1954) 675 Endocrin. 19 (1956) 193 — 624 BORNSTEIN J. und LARK C. R. J. Biol. Chem. 204 (1953) 503 — 625 FOX P. P. MACIO I. B. GLASSMAN M. D. und WEINSTEIN H. R. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 83 (1954) 58 — 626 ABRAHAM G. D. BAKER H. I. INGLE D. J. und LEE C. H. Endocrinology 53 (1953) 252 — 627 BORNSTEIN J. REID F. und YOUNG I. G. Nature 178 (1951) 103 — 628a (ANALYSE) C. und MONTY I. J. Path. Bact. 66 (1953) 147 — 628b CAVALLERO C. Rev. circl. Biol. 12 (1953) 18 509 Lancet 2 (1953) 1265 — 629 FOX P. P. 30 VOLK R. W. GOLINER 631 FERNER H. und TOI 1. Naturwiss. 40 (1953) 607 Horm. Res. 11 (1955) 43 —

- J 63 (1956) 163 — 57) RECENT L Fed Proc 11 (1952) 272 — 580a ILLINGWORTH R A und RUSSELL J A Fed Proc 11 (1952) 272 — 580b RUSSELL J A und WILHELM W E Fed Proc 11 (1952) 272 — 581 RUSSELL J A und BLOOM W Endocrinology 38 (1970) 193 — 582 KRAHL M E Ann N Y Acad Sci 157 (1949) 1 — 583 RUSSELL J A Endocrinology 38 (1970) 193 — 584 RUSSELL J A Endocrinology 38 (1970) 193 — 585 RUSSELL J A Endocrinology 38 (1970) 193 — 586 RUSSELL J A Endocrinology 38 (1970) 193 — 587 BARTLEY P M Federation Proc 11 (1952) 184 — 588 LI C H Recent Progr Horm Res 11 (1956) 3 — 589 CARBALLEIRA A LERICK H MACKENZIE K R und BROWN J S L 19 Int Physiol Congr 1953 261 — 590 LOTSPEICH W D und SHELTON J B J Biol Chem 187 (1950) 221 — 591 FRIEDBERG I und GREENBERG D M Arch Biochem 17 (1948) 193 — 592 RUSSELL J A Exp Diabetes (Oxford) 1954 259 — 593a GAARENSTROOM J H und JONGH A E de Koninkl Ned Akad Wetensch Proc 51 (1948) 166 — 593b BEATON G H und CURRY D M Endocrinology 54 (1956) 79 — 594 ELLIOTT J F YOUNG M K und STIRMAN J A J Laborat Clin Med 47 (1956) 370 — 595 RUSSELL J A und CAPPILLER M Endocrinology 34 (1959) 333 — 596 GREENBAUM A L und YOUNG F O Nature 165 (1950) 521 J Endocrinol 9 (1957) 127 — 597 YOUNG F O J Clin Endocrin 11 (1951) 531 — 598 YOUNG F O Biochem J 39 (1955) 515 — 599 RAYOR R und VOGALES C de Helvet Med Acta 3 (1948) 423 — 600 BARNES H H F und SWIER G I M Brit Med J 2 (1952) 914 — 601a HULTQVIST G T Acta path microbiol Scand 25 (1948) 131 — 601b HULTQVIST G T und FERGELDT B Acta endocrin 4 (1949) 365 — 602 CONTO PULLOS A N und SIMPSON M E Fed Proc 15 (1956) 39 — 603 SOVENBERG M MINEY W DORAN J F LEECH V und BOIRQUE I Endocrinology 33 (1954) 709 — 604 MILLMAN A I MOOR P DE und LIEFMAN F D W Amer J Physiol 160 (1951) 151 — 605 CHAIKOP I ZEMEL R WRENTHALL G A MARKOWITZ J und CAMPBELL I Fed Proc 15 (1956) 33 — 606 RANDLE P J und YOUNG F O J Endocrinol 13 (1956) 315 — 607a RANDLE P J The Hypophyseal Growth Hormone 413 Herausg. von SMITH R W GAFNER O H und LOYD C N H New York 1955 — 607b BENNETT L L ebenda 94 — 608 RAYOR R P J Lancet 1 1955 141 — 609 BILBROOK R D und OTTAWAY D H J Biol Chem 230 (1955) 50 — 610 MAASSEN A I J Biol Chem 230 (1955) 295 — 611 GAENLER O H und ROBINSON A Dist 102 (1953) 295 — 612 KINCAID H A und HAIST R F Dist 102 (1953) 1 Brit med J 2 (1953) 357 Biochim J 52 (1953) 357 — 613a KURTZ M BONO R C DE KIANC S I und ANOWITZ A Fed Soc Exper Biol Med 76 (1951) 21 — 613b BONO R C DE KURTZ M ANOWITZ A und KIANC S I Amer J Physiol 163 (1950) 310 — 614 LAKE C R DAL HADAS W H BROWN D H und CORNBLEATH M Symposium on Endocrinology Baltimore 1952 — 615 Best C H Ciba Foundation 1952 — 616 CAMPBELL J KEENEY H C und BEST C H Amer J Physiol 126 (1952) 455 — 617a CAMPBELL J MURROX J H HAISLER H R und DAVIDSON I W J Endocrinol 13 (1951) 549 — 617b BLACK H O MACDONALD I REID I und YOUNG F O Lancet 1 (1952) 19 — 618 HAIST R I Physiol Rev 24 (1954) 501 — 619a STADIE W C HALGARD N und VALGHAUS M J Biol Chem 200 (1953) 45 — 619b MARSH J B und HALGARD N J Clin Invest 31 (1952) 107 — 620 PARK C H BROWN D H CORNBLEATH M DAL HADAS W H und KRAHL M I J Biol Chem 197 (1952) 151 — 621 SPIRTOZ H N und HALME N S Amer J Physiol 179 (1950) 675 Endocrinology 38 (1970) 193 — 622 BARNES H H F und SWIER G I M Fed Soc Exper Biol Med 76 (1951) 21 — 623 ABRAHAM G D BAKER H L INGLE D J und LI C H Endocrinology 33 (1951) 257 — 624 BARNSTEIN J REID I und YOUNG F O Nature 174 (1954) 624 — 625 CAVALLERO C und MURROX J J Path Bact 66 (1953) 147 — 626a CAVALLERO C und MURROX J J Path Bact 66 (1953) 147 — 626b CAVALLERO C und MURROX J J Path Bact 66 (1953) 147 — 627 FOX P P (Ed) Endocrinology Coll quon Int J Endocrinol 9 (1956) 55 — 628 VOLK B W COLVER M C und FRANK C WEFER H Metabolism 4 (1957) 431 — 629 FERNER H und TONETTI I Zsch 7 Hf sch 35 (1953) 267 — 630 KRAHL J Naturwiss 40 (1953) 607 — 631 SOVENBERG M und MINEY W L Recent Progr Horm Res 11 (1956) 47 —

- J 63 (1954) 163 — 579 RECAUT L Fed Proc 11 (1952) 272 — 580a ILLINGWORTH B A und RUSSELL J A Fed Proc 9 (1950) 65 Endocrinology 48 (1951) 423 — 580b RUSSELL J A und BROWN W (1938) 193 — 58 A F, und RUSSE GAEBLER O H (1951) 99 — 587 Recent Progr Hor
- K R und BROWNE J S L 19 Int Physiol Congr 1953 261 — 590 IOTSPEICH W D und SHELTON J B J Biol Chem 185 (1950) 241 — 591 FRIEDBERG I und GEFENBERG D M Arch Biochem 17 (1948) 193 — 592 RUSSELL J A Exp Diabetes (Oxford 1951) 259 — 593a GAARENSTROOM J H und JONGH S E de Koninkl Ned Akad Wetensch Proc 51 (1948) 166 — 593b BEATON D H und CURRY D M Endocrinology 58 (1956) "9" — 594 PRUDDEN J F YOUNG M K und STIRMAN J A J Laborat Clin Med 47 (1946) 370 — 595 RUSSELL J A und CASPIELLO M Endocrinology 44 (1949) 333 — 596 GREENBAUM A I und YOUNG I G Nature 165 (1950) 521 J Endocrinol 9 (1953) 127 — 597 YOUNG I G J Clin Endocrin 11 (1951) 531 — 598 RAYOS R und NOGALES C de Helvet II F und SWYER G I M Brit Med J ta path microbiol scand 23 (1948) 131 — 599 RAYOS R und NOGALES C de Helvet ta path microbiol scand 23 (1948) 131 — 600 endocrin 7 (1949) 365 — 601 CONTO
- POLLOS A A und SIMPSON M F Fed Proc 15 (1956) 39 — 602 SONENBERG M MONEY W DORAN J F LUCAS A und BOIRQUE L Endocrinology 55 (1954) "03 — 603 MILMAN A F MOOR P DE und LUKENS F D W Amer J Physiol 166 (1951) 154 — 604 CHAIKOF L ZEMEL R WRENTHALL G A MARKOWITZ J und CAMPBELL J Fed Proc 15 (1956) 33 — 605 RANDLE P J und YOUNG F G J Endocrinol 13 (1956) 335 — 606 RANDLE P J The Hypophyseal Growth Hormone 5413 Heraus gegeben von SMITH R W GAEBLER O H und LONG C A H New York 1957 — 607 HENNETT L L eben 15 447 — 608 RANDLE P J Lancet 1 (1954) 441 809 — 609 BILBROOK R D und OTTAWAY J H J Physiol 123 (1954) 57P J Endocrin 12 (1955) 50 — 610 MAASSEN A P Arch internat pharmacodyn therap 84 (1952) 431 — 611 GAEBLER O H und ROBINSON A R J Endocrinol 9 (1953) 627 — 612 HAIST R E B McDONALD I EVANS M A BRYAN F L — 613a OTTAWAY J H Nature 167 (1951) 1064 — 613b OTTAWAY J H Nature 167 (1951) 1064 — 614a SIREX O V — 614b SIREX O V — 615a KATZ M BODO R C de KATZ M ANCOWITZ A und KIANG H P Amer J Physiol 163 (1950) 310 — 616 PARK C R DALCHADAY W H BROWN D H und CORNBLETH M Symposium on Carbohydrate Metabolism 43 Baltimore 1952 — 617 BEST C H Ciba Founda ti n C H J Clin Endocrinology 9 (1948) 74 — 618 CAMPBELL J KERNAN H C und BEST C H Amer J Physiol 126 (1939) 45 — 619a CAMPBELL J MITCHELL J S HALSBERG H R und DAVIDSON I W I Endocrinology 53 (1953) 549 — 619b BLACK H O MacDONALD I REID I und YOUNG F G Lancet 1 (1952) 19 — 620 HAIST R I J Physiol (Rev 24 (1944) 409 — 621 STADIE W C HALGAARD A und VALG HAN M J Biol Chem 200 (1953) 745 — 622a MARSH J B und HALGAARD A J Clin Invest 21 (1952) 107 — 622b PARK C R BROWN D H CORNBLETH M DALCHADAY W H und KRAHL M I J Biol Chem 197 (1952) 151 — 623 SPIRTOS B A und HALMANN S Amer J Physiol 129 (1945) 675 J Endocrinol 54 (1956) 191 — 624 B RYSTIN I und PARK C R J Biol Chem 204 (1953) 503 — 625 FOX P P MAID I B GLASSMAN M D und WEINSTEIN H R Proc Soc Exp Biol Med 43 19 1 "58 — 626 ABRAMS G D BAKER M I INGLE D J und ILLINGWORTH B A Fed Proc 11 (1952) 272 — 627 FERNER H und TONETTI I Z Zell Physiol 24 (1953) 207 — 628 KRACHY J Naturwiss 40 (1953) 617 — 629 SONENBERG M und MONEY W L Recent Progr Horm Res 11 (1955) 43 —
- M G und FRANK COWLEY H Metab Ism 4 (1955) 391 — 631 FERNER H und TONETTI I Z Zell Physiol 24 (1953) 207 — 632 KRACHY J Naturwiss 40 (1953) 617 — 633 SONENBERG M und MONEY W L Recent Progr Horm Res 11 (1955) 43 —

- J 71 (1956) 163 — 579 RIGANT L Fed Proc 11 (1952) 27. — 580a ILLINGWORTH B A und RUSSELL J A Fed Proc 9 (1950) 65 Endocrinology 48 (1951) 423 — 580b RUSSELL J A und WILHELM A E Endocrinology 47 (1950) 26 — 581 RUSSELL J A und BLOOM W Endocrinology 54 (1956) 83 — 582 BENNETT L I Endocrinology 22 (1938) 193 — 583 KRAHL M I Ann N Y Acad Sci 51 (1951) 649 — 584 MILMAN A I und RUSSELL J A Endocrinology 47 (1950) 114 — 585 BARTLETT P D und GAEBLER O H J Biol Chem 196 (1952) 1 — 586 RUSSELL J A Endocrinology 49 (1954) 99 — 587 BARTLETT P D Federation Proc 11 (1952) 184 — 588 ILLINGWORTH B A und BROWNE J S J 19 Int Physiol Congr 1953 261 — 590 LOTSPEICH W D und SHELTON J B J Biol Chem 184 (1950) 221 — 591 FRIEDBERG F und GREENBERG D M Arch Biochem 17 (1948) 133 — 592 RUSSELL J A Exp Dietet s (Oxford 1954) 259 — 593a GAARENSTROOM J H und JONGH N H de Koninkl Ned Akad Wetensch Proc 51 (1948) 166 — 593b BRAYTON G H und CURRY D M Endocrinology 54 (1956) 77 — 594 PRUDEN J L YOUNG M K und STERNAN J A J Laborat Clin Med 47 (1956) 370 — 595 RUSSELL J A und CASPIELLO M Endocrinology 44 (1949) 333 — 596 GREENBAUM A L und YOUNG F G Nature 165 (1950) 521 J Endocrinol 9 (1953) 17 — 597 YOUNG F G J Clin Endocrin 11 (1951) 531 — 598 YOUNG F G Biochem J 39 (1945) 515 — 599 RAYOR R und NOGALES C de Helvet paediatr acta 3 (1948) 423 — 600 BARNES H H F und SWYER G I M Brit Med J 2 (1952) 914 — 601a HULTQUIST G T Acta path microbiol Scand 24 (1948) 131 — 601b HULTQUIST G T und INGVELD B Acta endocrin 3 (1949) 363 — 602 COSTO POLLOS A und SIMPSON M I Fed Proc 15 (1956) 39 — 603 ROSENBERG M MOYER W DONAHUE J F LILLIAN J und BOISQUE I Endocrinology 53 (1954) 709 — 604 MILMAN A E MOORE P DE und LICKENS F H W Amer J Physiol 100 (1951) 151 — 605 CHAIKOP I ZIMMEL R WRENSHALL G A MARKOWITZ J und CAMPBELL J Fed Proc 15 (1956) 33 — 606 RANDLE I J und YOUNG F G J Endocrinol 13 (1956) 335 — 607a RANDLE I J The Hypophyseal Growth Hormone S 413 Herausggeben von SMITH R W GAEBLER O H und LOYE C A H New York 1955 — 607b BENNETT L L Phila S 417 — 608 RANDLE I J Lancet 1 (1954) 441 809 — 609 BILBROCK R D und OTTAWAY I H J Physiol 123 (1954) 571 J Endocrin 12 (1955) 50 — 610 MAASTEN A I Arch int nat pharmacodyn therap 84 (1952) 431 — 611 GAEBLER O H und RICHMAN A R Endocrinology 30 (1942) 627 — 612 HAIST R I Dis 1492 (1953) 295 — 613 KIRMAN B McDONALD I EVANS M A BRYAN F L und HAIST R I Dial tes 2 (1953) 112 — 614a OTTAWAY J H Nature 167 (1951) 1064 Brit med J 2 (1953) 35 Biochim biophys acta 11 (1953) 443 — 614b SIREK O A und BEST C H Amer J Physiol 142 (1956) 55 — 615a KURTZ M Bono R C de KIANG S P und AN SWITZ A J Exp C Exptl Biol Med 76 (1951) 21 — 615b Bono R C J KURTZ M AN SWITZ A und KIANG S P Amer J Physiol 163 (1950) 310 — 616 PARK C R DALGHADAY W H BROWN D H und CORNBLETH M Symposium on Carbhydrate Metabolism S 43 Baltimore 1953 — 617 BEST C H Chit Foundati on Colliguit on Endocrinol 1954 74 — 618 CAMPBELL J KEENEY H C und BEST C H Amer J Physiol 126 (1949) 455 — 619a CAMPBELL J MENROF J S HAUFLER H R und DAVIDSON I W I Endocrinology 33 (1943) 549 — 619b BLACK K O McDONALD I REIL I und YOUNG I G Lancet 1 (1954) 19 — 620 HAIST R I Physiol Rev 23 (1944) 603 — 621a STADIE W C HALGAARD N und VALGREN M J Biol Chem 200 (1953) 743 — 621b KIRMAN B und HALGAARD N J Clin Invest 31 (1952) 50 — 622 PARK C H BROWN D H CORNBLETH M DALGHADAY W H und KRAHL M L J Biol Chem 197 (1952) 151 — 623 SPIRTOS B N und HALMAN S Amer J Physiol 170 (1946) 675 Endocrinol gy 54 (1946) 193 — 624 BORNSTEIN J und PARK C R J Biol Chem 204 (1953) 503 — 625 FOX P P MAGIN I B GLASSMAN M D und WEINSTEIN H R Proc Soc Exper Biol Med 48 (1951) 758 — 626 ADAMS G D BAKER H I INGLEY D J und LILLIAN J Endocrinol gy 53 (1953) 252 — 627 ADAMS J REIL I und YOUNG I G Nature 164 (1951) 403 — 628a CAVALIERO I und MANN I J Path Biol 66 (1953) 147 — 628b CAVALIERO C R und LILLIAN J Lancet 2 (1953) 1265 — 629 FOX P P Chit Foundati on Colliguit on Endocrinol gy 1954 55 — 630 VOLK B W GOLIVER M G und FRANK COWLEY H Metab ism 4 (1954) 491 — 631 FERNER H und LOTTI L Zsche Zilftech 35 (1953) 26 — 632 KURTZ J Naturwiss 40 (1953) 607 — 633a SCHNEIDER M und MEYER W I Recent Progr Horm Res 11 (1955) 43 —

Tabelle III Einteilung der Zuckerkrankheit

Insulinmangeldiabetes	Gegenregulationsdiabetes
Leptosomer, asthenischer Habitus	Pyknischer, sthenischer Habitus
Meist unter 30 Jahren	Hoheres Alter
Meist Hypotonie Vagotonie	Meist Hypertonie, Sympathicotonie
Muskelschwach — grazil	Muskulos — oft adipos
Energieelos	Energisch
Insulinempfindlich	Insulinresistent
Neigung zur Ketonurie	Keine Neigung zur Ketonurie
Coma häufig, meist typisch, gute Prognose	Coma selten, meist atypisch, schlechte Prognose
Nierenschwelle normal, oft sogar herabgesetzt	Nierenschwelle oft erhöht
Häufig Areflexie	Reflexe normal
	Neigung zu Arthritis, Neuralgien, Concrementbildung und Gangran
Pigmentarme blaue Iris	Hypophysäre Zeichen

steigender Hyperglykämie, Glucosurie und Acidose mit ihren Folgeerscheinungen. Alle diese Symptome lassen sich durch eine Insulinbehandlung restlos beseitigen. Auf der prompten Insulinansprechbarkeit beruht die gute Prognose des jugendlichen Diabetes.

WRENSHALL und Mitarbeiter konnten nachweisen, daß es bei jugendlichen Diabetikern schon früh zu einer Zerstörung der β Zellen und entsprechender Abnahme des Insulingehaltes des Pankreas kommt im Gegensatz zu älteren Patienten, bei denen diese Veränderungen auch im weiteren Verlaufe der Krankheit oft ausbleiben.

Der Gegenregulationsdiabetes tritt meist im höheren Alter im Zeitpunkt der genitalen Involutionen beim pyknischen und sthenischen Habitus in Erscheinung. Der Prototyp ist der von YOUNG durch Injektionen von Hypophysenvorderlappenhormonen erzeugte permanente Diabetes des Tierversuches.

Der Begriff der Gegenregulation stammt von FALTA, der darunter die Wechsel-

wirkung zwischen Nebennierenmark (Adrenalin) und Inselorgan (Insulin) versteht.

antagonistischen Drüsen ausdehnt.

Beim Gegenregulationsdiabetes steht eine Überfunktion der Nebennierenrinde im Mittelpunkt des pathogenetischen Geschehens. Sie bewirkt das Phänomen der Glykoneogenie (S. 263). Im Gegensatz zum Insulinmangeldiabetes ist die Leber maximal mit Glykogen beladen. Aus den gefüllten Glykogendepots wird reichlich Zucker an das Blut abgegeben. Ein normales Pankreas ist in der Lage, die Hyperglykämie durch vermehrte Insulinproduktion zu kompensieren, ein erbunterwertiges wird aber kurz oder lang zum Erliegen gebracht. Es kann sekundär durch Vermittlung des Blutzuckers zu einer Verschiebung der Relation zwischen A- und B Zellen zugunsten der A Zellen kommen. Zunächst besteht daher kein absoluter, sondern nur ein relativer Insulinmangel, keine anatomische, sondern nur eine funktionelle und unter sachgemäßer Behandlung noch reversible Beeinträchtigung des Inselorgans. Im späteren

Stoffwechsel der Kohlenhydrate
Klinischer Teil

Von

Ferdinand Bertram

zur Rückbildung der funktionellen Störungen kommen und damit zum Latentwerden des Diabetes, während bei anderen, vor allem bei ungenügender Behandlung sich noch nach Jahren ein Insulinmangeldiabetes entwickeln kann

Als besondere Form wird von manchen Autoren der „traumatische Diabetes“ her ausgestellt. Als traumatischen Diabetes sollte man aber nur den bezeichnen, der sich in unmittelbarem Anschluß an ein schweres Trauma der Bauchspeicheldrüse entwickelt. Davon abzugrenzen ist die Zuckerkrankheit, die als Folge von Einwirkungen auf das Zentralnervensystem — einerlei ob traumatischer oder seelischer Natur — entsteht. Diese Form sollte man besser als „neurogenen Diabetes“ bezeichnen.

Der traumatische Diabetes ist extrem selten. Neun Zehntel des Pankreas müssen ausfallen, damit es zur Zuckerkrankheit kommen kann. JOSLIN, UMBER, FALTA und auch wir haben niemals einen Fall erlebt, bei dem ein Oberbauchtrauma Ursache eines echten Diabetes gewesen ist. GRAFE beschrieb einen Kranken, bei dem nach einer schweren Schußverletzung des Pankreas ein Diabetes aufgetreten sein soll. Für die Anerkennung eines traumatischen Diabetes müssen folgende Voraussetzungen gegeben sein: Vor der Verletzung darf kein Diabetes bestanden haben, der Verletzte darf familiar nicht mit Diabetes belastet sein, die Zuckerkrankheit muß in unmittelbarem Anschluß an die Schädigung (Wochen bis höchstens 3 Monate) auftreten. In der Literatur sind eine Anzahl Fälle mitgeteilt worden, bei denen schwere Infekte der Bauchspeicheldrüse ursächlich eine Zuckerkrankheit bedingt haben. Auch wir sahen im Anschluß an schwere akute Pancreatitiden das Auftreten eines Diabetes, der sich aber in den allermeisten Fällen im Verlaufe einiger Wochen restlos zurückbildete (S. 318). Bleibt der Diabetes bestehen, so erscheint es wahrscheinlich, daß ein erbunterwertiges Pankreas durch den Infekt betroffen worden ist und es sich nur um die Verschlimmerung eines bereits latent vorhandenen Leidens handelt. Diese Fragen spielen in der Begutachtung eine große Rolle und sind oftmals schwierig zu beurteilen.

Noch umstrittener ist der „neurogene Diabetes“. Es ist lange bekannt, daß Schädeltraumen, Apoplexien, Hirntumoren und schwere seelische Erregungen zu einer vorübergehenden Glucosurie führen können im Sinne des „Zuckerstiches“ von CLAUDE BERNARD (1851). Eine Zuckerausscheidung kann experimentell nicht nur vom Boden des vierten Ventrikels, sondern auch von allen möglichen Zentralorganen (Hypothalamus und höher gelegene sympathische Ganglien), aber auch von peripheren Nervencentren ausgelöst werden. Die Angaben darüber sind recht widersprechend.

Bleibt nach cerebralen Insulten ein echter Diabetes bestehen, so kann man, nach den allgemeinen Erfahrungen, einen kausalen Zusammenhang dennoch ablehnen, da selbst schwere Zerstörungen wichtiger Hirnzentren nicht zum Diabetes führen (S. 291) und die Beobachtungen der beiden letzten Kriege an Hirnverletzten keine Häufung von Diabetes erkennen ließen (JOSLIN, BODECHTEL, TONNIES u. a.). Dasselbe gilt für schwere seelische Traumen. Man sollte endlich damit aufhören, immer wieder den einen Hund von STRIECK und den einen unter 50 Affen von RANSON, bei denen experimentell durch Verletzungen des Zwischenhirns angeblich ein Diabetes erzeugt wurde, heranzuziehen und sich vor Augen halten, daß Tausende von Hirnverletzten und Millionen von durch den Bombenterror seelisch schwerst belasteten Menschen nicht diabetisch geworden sind. Es kann nicht genügend betont werden, daß Tierversuche keine Rückschlüsse auf die Pathogenese des menschlichen Diabetes gestatten, vor allem auch, weil sich bei Haustieren gelegentlich ein Diabetes spontan entwickeln kann (RICKETTS und Mitarbeiter, 1953). Falls das Manifestwerden einer

Diabetes mellitus

Erklärungen und Deutungen der Vorgänge des Stoffwechsels, die heute als bewiesene Tatsachen imponieren, können morgen durch neue Erkenntnisse der Physik und Chemie umgestoßen werden. Diese Voraussage THANNHAUSERS in der ersten Auflage dieses Buches ist besonders für die Zuckerkrankheit in weitestem Umfang eingetroffen. Die ungeahnte Entwicklung der physiologischen Chemie und der Lehre von den Vitaminen und Hormonen und nicht zuletzt das Massenexperiment der Kriegs- und Nachkriegshungerjahre haben in vieler Hinsicht gegenüber früheren Ansichten zu entgegengesetzten Auffassungen geführt. Viele Probleme harren noch ihrer Lösung, insbesondere auf dem Gebiet der diabetischen Spatschäden, die heute die Prognose der Zuckerkrankheit wesentlich mitbestimmen.

Im Sinne THANNHAUSERS werden wir versuchen, uns auf bewiesene Anschauungen zu beschränken und Hypothesen nur soweit zu berücksichtigen, als sie geeignet sind, uns neue Anregungen zu vermitteln. Angesichts des unübersehbar gewordenen Schrifttums ist es nur noch möglich, zusammenfassende Werke und besonders wichtige neuere Einzelarbeiten anzuführen.

Pathogenese des Diabetes mellitus

Die Zuckerkrankheit stellt eine auf erblicher Basis entstandene chronische Erkrankung des gesamten endokrinen Systems und des mit ihm eng gekoppelten vegetativen Nervensystems dar. Im Mittelpunkt steht jedoch in jedem Fall eine Dysfunktion des Inselorgans der Bauchspeicheldrüse. Durch Vermittlung des Blutzuckers treten allmählich an den kohlenhydratstoffwechsel regulierenden endokrinen Drüsen mit dem Pankreas in Beziehung. Der Diabetes mellitus ist damit im weiteren Sinne eine Regulationskrankheit, wobei der Nebennierenrinde eine besondere Bedeutung zukommen dürfte (S. 261).

Die zentrale Stellung des Inselorgans in der Pathogenese der Zuckerkrankheit ist — neben klinischen und experimentellen Forschungen — neuerdings durch die morphologischen Untersuchungen von FERRY bestätigt worden. Danach gibt es keinen permanenten Diabetes — auch keinen experimentellen — ohne Verschiebung des insulinären Zellbildes nach der Seite der glucagonproduzierenden A-Zellen. Für die Beurteilung der Stoffwechselvorgänge kann dahingestellt bleiben, ob es sich bei diesen Veränderungen um eine absolute Vermehrung der A-Zellen bei quantitativ nicht veränderten B-Zellen (Gegenregulationsdiabetes) oder um eine infolge von Zerstörung der B-Zellen nur relative Vermehrung der A-Zellen handelt (Insulinmangeldiabetes).

Von größter Bedeutung für den kohlenhydratstoffwechsel ist das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-System. Seine Bedeutung für die alimentäre Regulation des kohlenhydratstoffwechsels wird bei der Besprechung der Funktionsstörungen des Inselorgans (S. 270) auseinandergesetzt. Abbildung 60 gibt einen Überblick der Regulationen dieses wichtigen Schaltsystems.

Linie die Art der Ernährung), organische Veränderungen der innersekretorischen Drüsen (Tumoren, Traumen, Blutungen) und seelische Belastungen (S 294)

Die Zuckerkrankheit ist auf der ganzen Welt im Zunehmen begriffen. Dafür kommen verschiedene Gründe in Frage. Die Diagnostik wurde immer weiter verbessert. Die Menschen werden älter und erreichen das Hauptmanifestationsalter der Zuckerkrankheit (5—6 Jahrzehnt). Das Leben jugendlicher Zuckerkranker wird durch die neuzeitliche Behandlung beträchtlich verlängert. Die Hauptursache liegt aber in

Einwirkungen, denen in zunehmendem Maße schon Generationen von Menschen ausgesetzt sind.

Mit Erhöhung des Lebensstandards erfolgt zwangsweise eine Abwendung von der bodenständigen Ernährung. Zunahme des Verbrauches von tierischem Eiweiß und Fett bei einer Einschränkung des Kohlenhydratverzehrs sowie eine Verarmung der Nahrung an Vitaminen und Mineralstoffen. Nach HIXSWORTH ist der Fettverzehr bei fast allen Kulturvölkern in den letzten zwei bis drei Dezennien um ungefähr 40% angestiegen. Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß dieser Tatsache für die Zunahme des Diabetes und seiner Komplikationen eine entscheidende Rolle zukommt (S 329). Den besten Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassungen haben die Hungerjahre in Deutschland gebracht, in denen die Diabetesmorbidity um 40% sank.

Die Fettsucht hat einen fordernden Einfluß auf die Manifestation der Zuckerkrankheit. Vermehrte Nahrungsaufnahme steigert den Insulinverbrauch und kann später zum Versagen des β Zellen Systems führen (S 289, Abb 60). 50—60% aller Zuckerkranken sind adipos.

Zweifelsohne ist eine weitere wichtige Ursache für die Zunahme der Zuckerkrankheit die mangelnde körperliche Betätigung, im wesentlichen begünstigt durch die bequemen Beförderungsmittel. Diabetes mellitus findet sich gehäuft bei Menschen mit sitzender Lebensweise. Früher war die Zuckerkrankheit bei der ländlichen Bevölkerung seltener als bei der städtischen, jedoch hat sich dieser Unterschied heute weitgehend ausgeglichen.

Als diabetesmanifestierende Faktoren seien weiter genannt Vitamin- und Mineralstoffmangel, Alkoholabusus sowie der Mißbrauch von anderen Genußmitteln und von Medikamenten. Über die Auslösung der Zuckerkrankheit durch Schwangerschaft ist in dem entsprechenden Abschnitt nachzulesen.

Ob andere verschiedenartige Einwirkungen auf den Organismus (Infekte, Traumen u. a.) geeignet sind, den Vorstellungen von SELYE entsprechend, über eine vermehrte Corticoidproduktion der Nebennierenrinde einen Diabetes mellitus zu manifestieren ist fraglich.

Rassenunterschiede haben keine Bedeutung. Wandernde Völker passen sich bezüglich der Morbidity an Diabetes den Gastländern an, soweit sie deren Lebensgewohnheiten annehmen. So findet man α β Zuckerkrankheit bei den Negerstämmen Afrikas selten, während sie bei den Negern in den USA genau so oft vorkommt wie bei der einheimischen Bevölkerung.

Einen conjugalen Diabetes gibt es nicht. β SCHWARTZ fand unter 2320 Fällen ²⁰ bei denen beide Ehepartner an einem Diabetes erkrankten. Die Laienansicht, daß der Diabetes eine ansteckende Krankheit sei, ist energisch zurückzuweisen.

Diabetes mellitus

„Erklärungen und Deutungen der Vorgänge des Stoffwechsels, die heute als bewiesene Tatsachen imponieren können morgen durch neue Erkenntnisse der Physik und Chemie umgestoßen werden. Diese Voraussage THANNHAUSENS in der ersten Auflage dieses Buches ist besonders für die Zuckerkrankheit in weitestem Umfang eingetroffen. Die ungeahnte Entwicklung der physiologischen Chemie und der Lehre von den Vitaminen und Hormonen und nicht zuletzt das Massenexperiment der Kriegs- und Nachkriegshungerjahre haben in vieler Hinsicht gegenüber früheren Ansichten zu entgegengesetzten Auffassungen geführt. Viele Probleme harren noch ihrer Lösung insbesondere auf dem Gebiet der diabetischen Spätschäden, die heute die Prognose der Zuckerkrankheit wesentlich mitbestimmen.

Im Sinne THANNHAUSENS werden wir versuchen uns auf bewiesene Anschauungen zu beschränken und Hypothesen nur soweit zu berücksichtigen, als sie geeignet sind, uns neue Anregungen zu vermitteln. Angesichts des unüberschaubar gewordenen Schrifttums ist es nur noch möglich, zusammenfassende Werke und besonders wichtige neuere Einzelarbeiten anzuführen.

Pathogenese des Diabetes mellitus

Die Zuckerkrankheit stellt eine auf erblicher Basis entstandene chronische Erkrankung des gesamten endokrinen Systems und des mit ihm eng gekoppelten vegetativen Nervensystems dar. Im Mittelpunkt steht jedoch in jedem Fall eine Dysfunktion des Inselorgans der Bauchspeicheldrüse. Durch Vermittlung des Blutzuckers treten alle anderen den Kohlenhydratstoffwechsel regulierenden endokrinen Drüsen mit dem Pankreas in Beziehung. Der Diabetes mellitus ist damit im weiteren Sinne eine Regulationskrankheit, wobei der Nebennierenrinde eine besondere Bedeutung zukommen dürfte (S. 261).

Die *zentrale Stellung des Inselorgans* in der Pathogenese der Zuckerkrankheit ist — neben klinischen und experimentellen Forschungen — neuerdings durch die morphologischen Untersuchungen von FERNER bestätigt worden. Danach gibt es keinen permanenten Diabetes — auch keinen experimentellen — ohne Verschiebung des isletären Zellbildes nach der Seite der glucagonproduzierenden A Zellen. Für die Beurteilung der Stoffwechselorgane kann dahingestellt bleiben, ob es sich bei diesen Veränderungen um eine absolute Vermehrung der A Zellen bei quantitativ nicht veränderten B Zellen (Gegenregulationsdiabetes) oder um eine infolge von Zerstörung der B Zellen nur relative Vermehrung der A Zellen handelt (Insulinmangeldiabetes).

Von großer Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel ist das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-System. Seine Bedeutung für die alimentäre Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels wird bei der Besprechung der Funktionsprüfungen des Inselorgans (S. 299) auseinandergesetzt. Abbildung 60 gibt eine Übersicht der Regulationen dieses wichtigen Schaltsystems.

noch Fructose. Am häufigsten wird die polarimetrische Methode verwandt. Sie beruht darauf, daß Glucose (Dextrose) die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht. Fructose (Laeulose) dreht nach links und kann die Bestimmung deshalb stören.

Die Zuckerausscheidung im Harn ist weitgehend vom Verhalten der Nieren abhängig. Als *Nierenschwelle* für den Zucker bezeichnet man den Blutzuckerwert, bei dem gerade eben Zucker in den Harn übertritt. Sie liegt beim gesunden Menschen ziemlich konstant bei einem Blutzucker um 180 mg%. Beim Zuckerkranken kann die Nierenschwelle, sogar bei demselben Menschen, schwanken. Beim Insulinmangel diabetes des Jugendlichen ist sie oftmals erniedrigt, beim älteren Zuckerkranken erhöht. Die Nierenschwelle kann verändert werden durch Infekte (S. 323), Medikamente, Nierenkrankheiten u. a. Im diabetischen Coma kann sich die Niere sowohl gegen die Zucker- als auch gegen die Ketonkörperausscheidung vollkommen abdichten" (S. 325).

Es gibt auch Harnzuckerausscheidungen ohne eine entsprechende Erhöhung des Blutzuckers. Man findet sie gelegentlich bei jugendlichen, asthenischen und neuropathischen Menschen als Ausdruck einer herabgesetzten Nierenschwelle für Glucose. Diesen Zustand bezeichnete man früher als „*renalen Diabetes*“ oder „*Diabetes insipiens*“, heute spricht man von einer „*extrainsulären Reizglucosurie*“, da das Inselorgan des Pankreas intakt ist. Man nimmt an, daß die Veränderungen durch Rückresorptionstörungen in den Tubuli verursacht werden, wobei unter Umständen auch Einflüsse der Nebennierenrinde wirksam sind. Zuweilen läßt sich die Glucosurie, die meist gering ist, in seltenen Fällen aber auch höhere Werte erreichen kann, durch Nebennierenrindenhormone und Lactoflavin vermindern oder beseitigen.

Die extrainsulären Reizglucosurien stellen eine Anomalie, jedoch keine Krankheit dar. Die Arbeitsfähigkeit der Patienten ist nicht herabgesetzt. Die Auffassungen über mögliche Beziehungen zum Diabetes mellitus sind geteilt. JOSTLY lehnt derartiger Zusammenhänge ab. Andere Autoren stimmen mit uns überein, daß — wenn auch sehr selten — Übergänge von renalem in echten Diabetes vorkommen. Das hereditäre Moment spielt auch bei den extrainsulären Glucosurien eine Rolle. Gelegentlich kommen beide Formen der Zuckerausscheidung in derselben Familie vor. Manchmal findet man auch Mischformen des echten und renalen Diabetes.

Die Diagnose der extrainsulären Reizglucosurie stützt sich auf das Fehlen jeglicher diabetischen Symptome, auf den völlig normalen Ablauf einer Traubenzuckerbelastung als Beweis für ein gut funktionierendes Inselorgan und auf die in der Regel anzutreffende Unabhängigkeit der Glucosurie von der Nahrungs- und Insulinzufuhr. Etwa 2% der Glucosurien haben extrainsulären Ursprung. Unter den seelischen Einwirkungen des Kriegsgeschehens sah man sie häufiger (BERTRAM, GRAFE, LAWRENCE u. a.).

In der angelsächsischen Literatur wird teilweise zwischen einer renalen und pseudorenalen Glucosurie unterschieden und diese Einteilung zur Möglichkeit eines Überganges der extrainsulären Glucosurie in einen echten Diabetes mellitus in Beziehung gesetzt. Wir glauben jedoch nicht, daß angesichts des bislang vorliegenden Untersuchungsmaterials eine solche Unterteilung gerechtfertigt ist.

Eine besondere Behandlung der Anomalie ist nicht erforderlich, jedoch ist die dauernde ärztliche Überwachung der Patienten notwendig. Sehr starken Kohlenhydratverzehr sollte man verbieten. Das Auftreten von Acidosen berechtigt nicht zur Insulinbehandlung, sie schwinden von selbst.

Auch bei Nebennierenmarktumoren — den Phäochromocytomen — kann sich in seltenen Fällen ein echter Diabetes entwickeln. Auf Grund der vermehrten Adrenalin ausschüttung treten vorübergehend Hyperglykämien und Glucosurien auf, die nichts mit einem Diabetes zu tun haben. Bei einem Teil der Fälle kommt es aber infolge einer durch das Adrenalin ausgelösten vermehrten ACTH Abgabe bei erbl. unterwertigem Pankreas zu echtem Diabetes mellitus. Während der Pubertät vor allem aber im Klimakterium kommt es zu einem gehäuftem Auftreten der Zuckerkrankheit. Menstruation und Schwangerschaft verschlimmern sie (S. 318 u. 320).

Das Zwischenhirn ist in seiner ursächlichen Bedeutung für die Entstehung des Diabetes mellitus überschätzt worden. Es ist bekannt, daß nach einer operativen Entfernung dieser Region oder nach schweren destruktiven Veränderungen durch Verletzungen, Tumoren, Blutungen, Infekte (ТОЧНИКОВ, БОДЕНЧЕЛ, ЛУГОВАЯ) Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels durchweg ausbleiben. Das Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-System ist lediglich eine Schaltstelle für Impulse, die einerseits vom Zentralnervensystem und andererseits von der Peripherie kommen. Eine Fehlschaltung bedingt noch keine Krankheit. Zur Krankheit kommt es im allgemeinen nur dann, wenn untergeordnete endokrine Drüsen nicht mehr in der Lage sind, diese Fehlsteuerungen zu kompensieren. Störungen der Korrelationen können eine Zuckerkrankheit auslösen, sind aber niemals die Ursache. In der Leber erfolgt die Bildung von Traubenzucker aus Glykogen auf Grund einer autochthonen Regulation, die von humoralen und nervösen Impulsen unabhängig ist (СОСКИН).

Pathogenetische Einteilung der verschiedenen Diabetesformen

Fruher hat man einen mageren und fetten Diabetes grundsätzlich voneinander getrennt und für die erste Form eine erbliche Minderwertigkeit des Inselorgans angenommen, für die zweite ein Selbstverschulden des Kranken infolge einer übermäßigen Nahrungszufuhr. Heute wissen wir, daß in jedem Fall eine erbliche Minusvariante des Pankreas eine Rolle spielt. Klinisch empfiehlt es sich, an den beiden großen Gruppen des *Insulinmangeldiabetes* und des *Gegenregulationsdiabetes* festzuhalten, wenn es zwischen beiden Formen auch fließende Übergänge gibt.

Die Symptomatologie der beiden Gruppen zeigt Tabelle 55, die in Anlehnung an eine ältere Klassifizierung von SCHMIDT und LORANT zusammengestellt wurde. Bei dieser Einteilung kommt nach FALTA der Insulinempfindlichkeit eine besondere Bedeutung zu. Beim Insulinmangeldiabetes steht die Pankreasinsuffizienz allein im Mittelpunkt des klinischen Bildes, beim Gegenregulationsdiabetes kommen Ausfallserscheinungen anderer endokriner Drüsen hinzu.

Der *Insulinmangeldiabetes* tritt bevorzugt im jugendlichen Alter und bei leptosomem asthenischem Habitus auf. Man findet ihn aber auch bei älteren Menschen. Er beruht auf einem absoluten Insulinmangel und ähnelt in seiner klinischen Symptomatologie am meisten dem Diabetes des pancreatektomierten Tieres und dem experimentell erzeugten Alloxandibetes (S. 250). Das Vorhandensein der glucagonproduzierenden insulinantagonistischen A-Zellen erklärt, warum beim menschlichen Insulinmangeldiabetes weit größere Insulinmengen erforderlich sind als beim experimentellen Diabetes nach totaler Entfernung des Pankreas. Beim Alloxandibetes sind sämtliche β -Zellen zerstört, die A-Zellen erhalten. Folgen des Insulinmangels sind die Unfähigkeit, Traubenzucker zu verbrennen und damit ein fortgesetzter Glykogenschwund in Leber und Muskulatur (S. 212). Dadurch kommt es zu an

die mobilisierte Insulinmenge bei intaktem Inselapparat überschneidend ist kommt es im weiteren Verlauf der Belastung zu einer Unterschreitung des Ausgangswertes (III). Dadurch wiederum wird eine Adrenalinsecretion der Nebennieren hervorgerufen, die bewirkt, daß der Blutzucker nach vier bis fünf Stunden schließlich wieder die Ausgangshöhe erreicht. Nach GAEDE, FERKER und KASTRUP ist die Regulation des Blutzuckers allein schon durch die beiden Hormone des Inselorgans möglich. Sie betrachten das A Zellen Hormon und nicht das Adrenalin als den eigentlichen Gegenspieler des Insulins. Glucagon dient der Feinregulierung, d. h. der Aufrechterhaltung eines mittleren optimalen Funktionsniveaus, während das Adrenalin im Sinne der Notfallsreaktion von CANNON, auch ohne Mitwirkung des HVL als Abwehrorgan eingreift. Während des Blutzuckeranstieges ist Glucagon im Verlauf des Abfalls Insulin im Blut nachweisbar (BURGER).

In der Höhe des Blutzuckeranstieges (I), der Schnelligkeit des Abfalls (II) und dem Grad der Unterschreitung des Ausgangswertes (III) besitzen wir Kriterien für die Leistungsfähigkeit des Inselorgans.

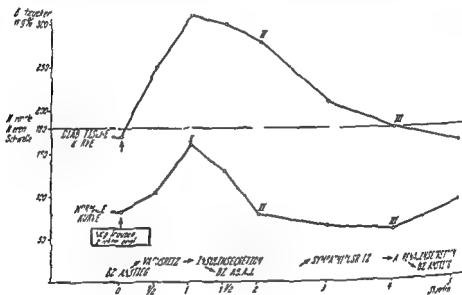


Abb. 61 Die Glucosebelastungskurve eines Gesunden und eines Diabetikers

Während der Belastungen muß zur Ermittlung der Nierenschwelle (S. 298) der Urin fortlaufend quantitativ auf Zucker untersucht werden (wobei während der ersten zwei Stunden möglichst bei jeder Blutentnahme Urin zu lassen ist).

Beim Zuckerkranken, bei dem je nach der Schwere der Krankheit der Nuchternblutzucker bereits erhöht ist, steht Insulin nur in ungenügenden Mengen zur Verfügung. Deshalb steigt der Blutzucker nach Traubenzuckerzufuhr auf sehr viel höhere Werte an als beim Normalen und kehrt erst verspätet zum Ausgangswert zurück. Die Größe der Abweichungen von der Norm ist ein Maß für die Schwere der Stoffwechselstörung. Im Harn werden je nach der Höhe der Nierenschwelle entsprechende Zuckermengen ausgeschieden.

Verlauf kann es auch zu irreparablen Schädigungen der B Zellen kommen so daß sich aus einem Gegenregulations ein Insulinmangeldiabetes entwickelt Parallel gehend mit der Glykoneogenie können sich Störungen anbahnen die den Beginn späterer Veränderungen an allen möglichen Organen und am Kapillarsystem des Augenhintergrundes (S 310) und der Nieren (S 313) bilden

Die Symptomatologie des Gegenregulationsdiabetes zeigt viele Züge anderer endokriner Störungen Von besonderer Wichtigkeit sind hypophysäre Zeichen (BARTFLHEIMER) die teils in abortiver teils in voll ausgeprägter Form vorkommen können

Folgende Symptome können als Zeichen hypophysärer Störungen aufgefaßt werden proportionierter Riesenwuchs bei Jugendlichen acromegale Veränderungen bei Erwachsenen Hypertonie bläulichrote Striaebildungen rontgenologisch faßbare Veränderungen der Sella turcica Hyperostosis frontalis interna Osteoporose und gelegentlich heterosexuelle Merkmale in Form von virilem Haaransatz bei der Frau und femininem beim Mann

Auch Funktionsstörungen anderer endokriner Drüsen können den Gegenregulationsdiabetes begleiten Hyperthyreosen bis zum voll ausgebildeten Morbus Basedow Überfunktionszustände der Nebennierenrinde einhergehend mit vermehrter Ausscheidung von Corticoiden im Harn (wobei jedoch immer der Verdacht auf ein Nebennierenrindenadenom besteht) Störungen der Sexualdrüsen finden sich als Ausdruck einer allgemeinen endokrinen Dysregulation

Auf die Diabetesformen die infolge primärer Krankheiten der Hypophyse oder Nebenniere entstehen können wurde bereits hingewiesen (S 230)

Störungen von Seiten des Zentralnervensystems hat BARTFLHEIMER als Sondergruppe unter dem Namen *mesencephaler Fehlsteuerungsdiabetes* zusammengefaßt Dieser Ausdruck ist nicht besonders glücklich gewählt da er zu der Auffassung verleiten konnte daß für den Diabetes Schädigungen des Zentralnervensystems insbesondere des Zwischenhirns primär verantwortlich sind (s traumatischer Diabetes S 294)

Von manchen Autoren werden Insulinmangel und Gegenregulationsdiabetes als pathogenetisch verschiedene Krankheitsbilder betrachtet Das erscheint schon deshalb unwahrscheinlich weil sich bezüglich der Erbllichkeit (S 295) keine Unterschiede ergeben auch geht letzten Endes jeder Diabetes mit Veränderungen des gesamten endokrinen Systems einher 87% der jugendlichen Zuckerkranken sind vor Beginn ihrer Krankheit größer als gleichaltrige stoffwechselgesunde Kinder Sie zeigen verstärkte Knochenentwicklung einschließlich der Zähne und eine ulerdurchschnittliche Intelligenz

JOSLYN KATZ u a nehmen an daß es sich dabei um hormonale Wachstumsimpulse hypophysärer Genese handelt die wenn die gegenregulatorischen Kräfte schwinden bei Jugendlichen gelegentlich auch bei älteren Menschen schnell d h in Tagen bis Wochen zu Schädigungen der B Zellen und damit zum Insulinmangeldiabetes führen MOUTRIE spricht von einer schnellen Metamorphose Daß eine besonders hochgradige Ernährungslosigkeit der Inselzellen eine Rolle spielt ist möglich aber nicht bewiesen Beim Gegenregulationsdiabetes der älteren Menschen bleiben die Gegenregulationen länger bestehen Hier liegt wahrscheinlich anfangs nur eine funktionelle Beeinträchtigung der Relation zwischen A und B Zellen vor Die Zerstörung der B Zellen kann ganz ausbleiben oder erst später erfolgen d h die Metamorphose zieht sich uler viele Jahre hin Unter frühzeitiger sachgemäßer Behandlung kann es

Ein Diabetes liegt vor, wenn der zweite Kurvengipfel höher ist als der erste. Diese Methode hat nur orientierende Bedeutung.

In manchen Fällen, vor allem solchen mit starker vegetativer Labilität, haben sich Belastungsproben mit Kohlenhydraten, die langsamer zur Resorption gelangen bewährt. Wir benutzen dafür die *Weißbrot Belastung*. Nach der Nuchternblutzuckerbestimmung erhält der Patient 25 g Weißbrot, nach einer Stunde 50 g, nach zwei Stunden 75 g und nach drei Stunden 100 g. Eine halbe oder eine Stunde nach jeder Brotzufuhr werden Blutzucker und, soweit möglich, Harnzucker bestimmt. Die langsame wiederholte Beanspruchung bringt jedes diabetische Inselorgan zur Erschöpfung. Beim Gesunden zeigt der Blutzuckerverlauf eine leichte Wellenform, überschreitet aber niemals Werte von 160 mg% und kehrt am Ende auf den Ausgangswert zurück. Beim Diabetiker steigt er nach jeder Weißbrotgabe auf immer höhere Werte an.

Die diabetische Acidose wird in der Hauptsache durch die sogenannten *Ketonkörper* hervorgerufen. Zu deren Nachweis in der Klinik im allgemeinen die bekannten Proben für Aceton nach LEGAL und für Acetessigsäure nach GERRARD genügen. Nur im schweren diabetischen Coma, in dem sich die Nieren gegen die Ausscheidung der Ketonkörper abdichten können (S. 325), sind direkte chemische Bestimmungen im Blut unerlässlich. Die Normalwerte betragen für das „Gesamtaceton“ (Acetessigsäure + Aceton) 1,3–2,5 mg% für die β -Oxybuttersäure 2,5–6 mg%.

Es ist wichtig zu wissen, daß die Ketonkörper nicht pathognomonisch für die Zuckerkrankheit sind. Sie treten stets dann auf, wenn aus irgendwelchen Gründen das Muskelglykogen verbraucht ist (im Hunger, bei ausschließlicher Fetternnahrung (S. 329), beim Sängling, in der Schwangerschaft, bei Fieber, Intoxikation u. a.). Auf die Bedeutung der Ketonkörper und die Gefahren der Acidose für die Entstehung des Comas, aber auch für die Spätkomplikationen wird in den entsprechenden Kapiteln eingegangen.

Eine immer größere Bedeutung, vor allem im Zusammenhang mit den Spätkomplikationen, kommt Serienuntersuchungen der *Eiweiß* und *Eiweißlipoidfraktionen* im Serum zu. Im allgemeinen nimmt man an, daß der unkomplizierte Diabetes mellitus normale Bluteiweißverhältnisse zeigt (Literatur bei ANTWILLEN). Bei dekompensierter Stoffwechsellaage findet sich Verminderung des Gesamteiweiß und des Albumingehaltes. Schwere Veränderungen sieht man bei den Spätkomplikationen im Sinne einer verminderten α_2 -Globulinfraktion, auch wenn keine Leberschäden vorliegen (FUHR und MEINFAF). Besonders aufschlußreich können Bestimmungen der Lipidelektrophorese sein (S. 313). Normalerweise findet man die Lipide vorwiegend in der β -Globulinfraktion, zum geringeren Teil in der Nähe der α -Globuline. Beim Diabetiker mit verwahrlostem Stoffwechsel findet man eine Vermehrung der schnell wandernden α_1 -Lipoproteine, bei der diabetischen Nephropathie der langsam wandernden β -Lipoproteine, im Coma sind alle elektrophoretischen Lipoproteinfraktionen erhöht. Diese Veränderungen können sich bei sachgemäßer Behandlung des Diabetes zurückbilden.

Neben der besprochenen pathogenetischen Einteilung pflegt man die Zuckerkrankheit auch nach dem *Schweregrad* zu unterteilen. Dabei wird teilweise die Höhe des Blutzuckers, teils auch die Urinzuckerausscheidung oder die Ketonkörperbildung zugrunde gelegt. JOSLIN und GRAFE gründen die Einteilung auf den Insulinverbrauch. JOSLIN bezeichnet einen Diabetes als leicht bei einem Insulinbedarf bis 10 E täglich.

Zuckerkrankheit zeitlich mit einem Trauma zusammenfällt muß vom Standpunkt der Versicherungsmedizin die oft sehr schwierige Frage geklärt werden ob das Ereignis im Sinne einer vorzeitigen Manifestierung eines bisher latenten Diabetes als entschädigungspflichtig zu bewerten ist

Ätiologie des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine *Erbkrankheit*. Die diabetische Erbanlage ist von einzelnen Ausnahmen abgesehen (Bronzediabetes Diabetes nach Pankreaszerstörung) letztlich die Ursache der Krankheit. Die Verbreitung der diabetischen Erbanlage beim Menschen ist wesentlich größer als im allgemeinen angenommen wird da es nicht in allen Fällen zur Manifestation kommt. Ob sich bei erbunterwertigem Pankreas bereits von vornherein ein anatomisches Substrat im Sinne einer Verschiebung der Relation zwischen A- und B-Zellen nachweisen läßt ist nicht bekannt. Der Diabetes wird *recessiv vererbt*; ein dominanter Erbgang kann oft vorgetäuscht werden. Der Nachweis der Erblichkeit läßt sich nur bei einem Teil der Zuckerkranken erbringen. Die Ursache hierfür liegt im wesentlichen darin daß bei den anamnestisch negativen Fällen häufig Angehörige verstarben bevor ein Diabetes manifest geworden war.

LAURAN konnte bereits bei 18% seiner Fälle LUNEN später bei 25 bis 27% Erblichkeit nachweisen.

Mit genauerer Kenntnis der Familienanamnese erhoben sich die Zahlen. Unter Heranziehung von Pankreasfunktionsprüfungen lagen sie nach PACHONOT bei 65%. JOSLYN konnte bei 60% seiner diabetischen Kinder die länger als zwanzig Jahre leiteten Erblichkeit nachweisen. Bei einigen Zwillingen erkrankten immer beide. Bei zweien ist die Wahrscheinlichkeit daß beide erkrankten nicht größer als bei gewöhnlichen Geschwistern. TNEY-BROWN fand daß bei diabetischen Zwillingen nach dem 43. Jahr beide manifest krank waren und zwar immer in der gleichen Weise bezüglich Schwere Acidose neigung Komplikationen u. a. In der Erblichkeit bestehen keine Unterschiede zwischen dem Insulinmangel und dem Gegenregulationsdiabetes. Es gibt viele Beobachtungen bei denen in der ersten Generation die Krankheit im hohen Alter als harmloser Altersdiabetes in der zweiten in mittleren Jahren in der Form eines Gegenregulationsdiabetes und in der dritten beim Kind als Insulinmangeldiabetes festgestellt wurde. LUNENS spricht von einer Anteposition und bezeichnet die frühere Manifestation des Diabetes in der jeweils jüngeren Generation als eine Selbstreinigung der Natur mit dem Ergebnis daß die Krankheit schließlich in die primäre Phase fällt die intrauterin abläuft. Dabei handelt es sich allerdings nicht um eine strenge Gesetzmäßigkeit.

Es sei nochmals betont daß bei Vorliegen eines erbunterwertigen Pankreas sich nicht in jedem Falle ein Diabetes entwickeln muß. Die Zuckerkrankheit stellt also kein unentrinnbares Schicksal dar. Von Interesse sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen von JONN. Er beobachtete 54 Fälle bei denen mittels der üblichen Belastungsproben (S. 299) ein latenter Diabetes festgestellt worden war. Nur in 60% der Fälle kam es — meist nach exogenen Einwirkungen — innerhalb von einem bis funfundzwanzig Jahren zu einer manifesten Zuckerkrankheit.

Als *auslösende Momente* — nicht ursächliche — können zahlreiche exogene und endogene Faktoren eine Rolle spielen. Hierzu gehören Umweltfaktoren (in erster

nur im Pankreas, sondern auch außerhalb ■ B in der Magenschleimhaut und im Duodenum vorkommen sollen, wo ebenfalls Glucagon nachgewiesen wurde (STUTZLAND und DE DUVE)

Im allgemeinen sind die pathologisch-anatomischen Befunde beim Diabetes spärlich und uneinheitlich. Macroscopisch vermißt man in 50% der Fälle Veränderungen am *Pancreas*, bei den übrigen findet man Atrophie und gelegentliche Konsistenzvermehrung als Folge einer Vermehrung des Zwischenbindegewebes (Cirrhose) und bei älteren Diabetikern oft Fettdurchwachsungen. Verschlüßsteine des Ductus pancreaticus und Pancreascarcinome spielen bei der Diabetesentstehung nur ausnahmsweise eine Rolle.



Abb 63 Zellbild der Langerhanschen Inseln beim Normalen (oben) und beim Diabetischen (unten). Vermehrung der A Zellen (schwarz) bei Diabetes (Formol, Gefrierschnitt 15 Gros-Schultze, Vergrößerung 300mal, verkleinert auf $\frac{2}{3}$) (Aus FERNER: Das Inselnsystem des Pankreas, Stuttgart 1952)

Diagnose des Diabetes mellitus

Als *Fruhsymptome* der Zuckerkrankheit sind zu nennen Pruridien Neuritiden, Iritis Balanitis Gingivitis Furunkulose schlecht heilende Wunden Nachlassen der Libido. Bei Frauen können schon Jahre und Jahrzehntlang prädiabetische Symptome in Form von Schwangerschaftskomplikationen und typischen Veränderungen an den Föten einer Diabetesmanifestation (S. 319) vorausgehen.

Die *klinischen Symptome* sind Folgen der intermediären Stoffwechselstörung. Zucker im Harn wird oft durch Zufall entdeckt ohne daß sonstige Zeichen der Erkrankung zu bestehen brauchen (Untersuchungen für Lebensversicherungen für Vorkaufmännlichkeit u. a.). Zu den ersten Symptomen eines manifesten Diabetes gehört der starke Durst (Polydipsie). Es kommt zur Polyurie und oftmals zu quälenden Nykturien. Der wasserklare Urin zeigt ein hohes spezifisches Gewicht parallel der in ihm enthaltenen Zuckermenge. Die Patienten nehmen trotz normaler oder übernormaler Nahrungszufuhr stark an Gewicht ab. Mit beginnender Acidose kommt eine starke Mattigkeit hinzu. Schwere Symptome können sich langsam entwickeln, können aber auch ganz plötzlich ohne ernstere Vorboten auftreten und falls die Diagnose nicht gestellt wird zum Tode führen. Gelegentlich kann die Zuckerkrankheit akut mit einem Coma beginnen z. B. ausgelöst durch Infekte oder eine Schwangerschaft. Derartige Fälle dürfen prognostisch nicht ungünstiger beurteilt werden als solche bei denen sich die Erkrankung langsam entwickelt.

Die Diagnose des Diabetes wird meistens durch die *Untersuchung auf Harnzucker* gestellt. Bei gewöhnlicher Ernährung treten beim Gesunden immer nur Spuren von Kohlenhydraten im Urin auf, die sind so gering, daß sie sich mit den gebräuchlichen Methoden (Fommsche oder Nylandersehe Probe) nicht nachweisen lassen. Erst nach Genuß excessiver Zuckermengen kann es auch beim Gesunden einmal zur Glukosurie kommen. Die Grenzwerte dieser Zuckermengen liegen beim Traubenrohr- und Fruchtzucker bei 150–200 g, beim Milchzucker bei 120 g und bei der Galactose bei 20 g. Die Zuckerausscheidung nach übermäßigem Kohlenhydratverzehr setzt nach $\frac{1}{2}$ –1 Stunde ein und dauert mehrere Stunden.

Für die Beurteilung der Zuckerkrankheit genügt die Untersuchung einer einmalig gelassenen Harnportion nicht. Man muß feststellen, wieviel Zucker bei bekannter Kohlenhydratzufuhr den Organismus nutzlos wieder verliert. Dazu benötigt man einen 24 Stunden Harn. Zu seiner Gewinnung wird in der Praxis der morgens nach dem Aufstehen gelassene Harn verworfen und dann aller Harn einschließlich der am nächsten Morgen gelassenen Portion gesammelt und vereinigt. Bei heißer Witterung empfiehlt es sich, dem Gefäß für Sammelurin einige Tropfen Chloroform zuzusetzen. Zur Berechnung der Zuckerausscheidung müssen die Harnmenge und der prozentuale Zuckergehalt bestimmt werden (z. B. $1200 \text{ cm}^3 \cdot 12\% = 144 \text{ g}$ Zuckerausscheidung).

Der *qualitative Zuckernachweis* im Urin geschieht durch Reduktionsproben, die darauf beruhen, daß alle Monosaccharide in alkalischer Lösung gewisse Metallionen reduzieren. Auch in zuckerfreiem Urin können diese Proben positiv ausfallen, wenn vorher Antipyretica, Salicylsäure, Pyramidon, Campher, Terpentin, Rhabarber-Senneppräparate u. a. verabfolgt wurden. *Quantitativ* kann man Zucker durch die, in der Praxis wenig verwendeten Gährungsproben nachweisen. Außer Glucose vergärt

Arteriosklerose bei Diabetes mellitus

Die Angaben über die Mortalität an arteriosklerotischen Erkrankungen schwanken je nach den Lebens- und Ernährungsbedingungen. In Ländern mit fettarmer Ernährung und in Armutsgebieten ist die Morbidität am geringsten (DOCK, MORRISON u. a.) in den Vereinigten Staaten Deutschland, Schweden u. a. gibt man Zahlen zwischen 60% und 70% an. Niedrigere Werte fanden TRAVIA und SCAPELLATO bei der italienischen Bevölkerung. Unter allerknappsten Lebensbedingungen beobachtete KAVICK in Leipzig während der Jahre 1915—1919 eine starke Abnahme gegenüber den Vorkriegszahlen von 69% auf 20%.

Wenn die Arteriosklerose bei Zuckerkranken auch zum Teil altersbedingt ist, so steht doch fest, daß sie früher beginnt und in schwereren Formen verläuft als bei Stoffwechselgesunden. Autopsisch stellte JOSLIN nach fünfjähriger Dauer des Diabetes in 80% arteriosklerotische Veränderungen fest. Jugendliche, die länger als 20 Jahre zuckerkrank waren, zeigten sie nach WHITE und WASCOW in 93%. In unserem Krankengut (KUNTZE) fand sich bei Zuckerkranken überwiegend eine mittel- bis hochgradige Arteriosklerose in 79,3% bei diabetischen Männern und 71% bei Frauen gegenüber 36,1% respektive 45,8% bei Stoffwechselgesunden.

Ältere Auffassungen, nach denen die Arteriosklerose ursächlich durch eine Cholesterinvermehrung bedingt sei, hat man heute fallen lassen (S. 329). Der Cholesterineinlagerung in die Gefäße muß eine Schädigung der Gefäßwand vorausgegangen sein. Neuerdings nimmt man an, daß es primär zum Eindringen von abartigem Eiweiß in die Gewebe der Intima kommt und sekundär zu einer Beladung mit Cholesterin und Phosphatiden. In manchen Fällen mögen auch konstitutionelle Minderwertigkeiten gewisser Abschnitte des Gefäßsystems und endokrine Dysfunktionen unter bevorzugter Beteiligung der Nebennierenrinde eine wichtige Rolle spielen. Die diabetische Arteriosklerose befallt bevorzugt die Herz- und Extremitätengefäße, seltener die Hirngefäße. Es ist wahrscheinlich, daß eine Erhöhung des Cholesterinspiegels bei bereits bestehender Arteriosklerose verschlimmernd wirken kann. Insulinmangel bewirkt eine gesteigerte Cholesterinsynthese, und der dekompensierte menschliche Diabetes geht meist mit einer Hypercholesterinämie einher. KNOETZ und FISCHER fanden bei fortgeschrittener Arteriosklerose Veränderungen im Sinne einer Vermehrung der β Lipoproteine und Verminderung der α_1 Lipoproteine.

Eigene Untersuchungen an einem großen Krankengut (KUNTZE) ergaben, daß Zuckerkranken häufiger an Herzkrankheiten sterben als Stoffwechselgesunde. Bei den Männern beträgt das Verhältnis 61,5% : 41,1%, bei den Frauen 65% : 53%. Bezüglich des Blutdrucks bestehen bis zum 40. Lebensjahr keine nennenswerten Unterschiede. Erst mit zunehmendem Alter liegen die Werte bei Zuckerkranken im Durchschnitt höher. Elektrokardiographische Veränderungen findet man bei Diabetikern oft. Es fällt vor allem das Überwiegen von Myocardschäden im Sinne einer Coronarinsuffizienz auf mit ST-Senkungen in Ableitung I und II bei Linksüberwiegen, ferner — im Gegensatz zu den Kontrollfällen — die geringe Zahl absoluter Arrhythmien bei Vorhofflimmern oder -flattern. Die elektrokardiographischen Veränderungen zeigen keine Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung. Bei stoffwechsellauben Diabetikern mit Acidoseneigung finden sich gehäuft pathologische Befunde.

Über Häufigkeit und Prognose des Herzinfarktes bei Diabetikern sind die Angaben nicht einheitlich. JOSLIN, UHLENBRUCK u. a. sahen sie gehäuft im Gegensatz zu HOCHREIN. Auch die Angaben über die Mortalität schwanken. WARREN fand bei

Als Prototyp der extrainsulären Reizglucosurie gilt die von VON MERTIG 1868 beschriebene Glucosurie, die nach Injektion des aus der Wurzelrinde von Apfel-, Birnen-, Kirschen- und Pflaumenblumen gewonnenen Glykoides *Phlorizin* auftritt. Auch dabei wird der Blutzucker normal oder erniedrigt gefunden.

In den Formenkreis der extrainsulären Reizglucosurie gehört auch die *Schwangerschaftsdiabetes*. Ihre Abgrenzung kann oft schwierig sein, da gelegentlich hormonale Regulationsstörungen in diabetogener Richtung (S. 320) vorkommen.

Fructose, Lactose, Galactose und Pentosen können als Ausdruck harmloser Stoffwechselanomalien in seltenen Fällen mit dem Urin ausgeschieden werden.

Ein seltenes Krankheitsbild ist der *Galactose Diabetes*. 90% der in der Literatur beschriebenen Fälle betreffen Kinder unter einem Jahr. In 30% läßt sich Erblichkeit nachweisen. Die Erkrankung beruht auf einem Fehlen von Fermenten, welche die Galactose in Glucose-1-phosphat umwandeln. Der Galactosespiegel im Blut ist erhöht, die Glucosetoleranz normal. Pathologisch-anatomisch findet man Leberzellveränderungen z. T. mit Fettinlagerungen, und Tubulusschwellungen der Nieren. Das klinische Bild ist charakterisiert durch Dystrophie, Ikterus, Hepatomegalie und Kataraktbildung. Bei richtiger Diagnosestellung ist die Prognose gut. Die Therapie besteht im Fortlassen der Milch aus der Nahrung. Die fehlenden Eiweiße müssen durch Aminosäuregemische ersetzt werden (genaue Angaben bei GLEST und COCHRAN).

Das sicherste Kriterium für das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist die *Erhöhung des Blutzuckers*, die *Hyperglykämie*. Die Regulationen des Blutzuckers und die Wirkung seiner Konstanz auf Nuchternwerten zwischen 80 und 130 mg% sind im theoretischen Teil (S. 219) besprochen worden. In der Klinik findet im allgemeinen die Bestimmungsmethode nach HAGDORN und JENSEN Anwendung, neuerdings in zunehmendem Maße die von FRANK und KIRBERGER, welche erlaubt, die „wahre Glucose“ des Blutes zu bestimmen. Der höchste in der Literatur beschriebene Blutzucker beträgt 2577 mg%.

Als *Funktionsprüfungen des Inselorgans* haben Belastungen mit Kohlenhydraten für die Klinik des Diabetes größte Bedeutung. Am einfachsten und zuverlässigsten sind orale Traubenzuckerbelastungen. Die dabei gegebenen Mengen variieren bei den einzelnen Untersuchern zwischen 20 g und 100 g. Es wäre wünschenswert, sich zwecks Vergleichsmöglichkeiten einer einheitlichen Methode zu bedienen. Intravenöse Belastungen (20 cm³ einer 50% Traubenzuckerlösung und Blutzuckerbestimmungen nach 1, 3, 5, 10, 15, 30 und 60 Minuten) sowie Belastung mit 1 cm³ einer 1% Adrenalinlösung subcutan finden in Deutschland in der Klinik selten Anwendung.

Bei Traubenzuckerbelastungen muß Kapillarblut untersucht werden, das in seiner Zusammensetzung weitgehend dem Arterienblut entspricht. Im Nuchternzustand besteht keine Differenz zwischen dem arteriellen bzw. kapillaren, und dem venösen Blut. Nach Zuckerzufuhr enthält aber das Venenblut 20–50% weniger Glucose als das der Kapillaren. Diese „kapillar-venöse Blutzuckerdifferenz“ ist beim Diabetiker kleiner und oft überhaupt nicht nachweisbar (FALTA).

Führt man einem Gesunden nach Bestimmung des Nuchternblutzuckers 100 mg Glucose in einem viertel Liter verdünnten Tee gelöst peroral zu und bestimmt den Ablauf der Blutzuckerkurve nach ½, 1, 1½, 2, 3, 4 und 5 Stunden, so findet man einen Blutzuckeranstieg mit einem Maximalwert von 150–180 mg% nach einer Stunde (alimentäre Hyperglykämie, I). Nach zwei Stunden ist der Blutzucker infolge der reaktiven Insulinausschüttung wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt (II). Da

dert. Hierbei wird die untere Extremität in einem Eisbehälter gekühlt, sie kann ohne Schädigung des Gewebes über einige Tage so belassen werden.

Die Tatsache, daß Ernährungsfaktoren in der Pathogenese der Gangrän eine entscheidende Rolle spielen, muß folgerichtig zu einer Diät führen, die das Fett weitgehend einschränkt. Das fordern auch die Anhänger fettreicherer und kohlenhydratarmerer Diabetesbehandlung (GRAFE, BÜRGEN u. a.), aber erst bei vorhandenem Gefäßschaden. Nach unserer Auffassung sollte die Ernährungstherapie des Diabetes von vornherein auf niederen Fettgehalt abgestellt werden (S. 329). Von manchen Autoren (BICKERT u. a.) wird vor einer Insulinbehandlung bei der Gangrän gewarnt mit der Begründung, daß sie zu Gefäßkontraktionen und damit zur Steigerung der Durchblutungsnot führe. In diesem Punkte ist aber BÜRGEN zuzustimmen, der darauf hinweist, daß nicht das Insulin als solches die Gefäßwand angreift, sondern erst die Hypoglykämie, die unter allen Umständen vermieden werden muß. Eine Insulinbehandlung der Gangrän ist notwendig, um die Voraussetzung für günstige Heilungsbedingungen in dem kranken Gewebe zu schaffen.

Es gelingt heute in einem weitaus höheren Prozentsatz als früher, die Gangrän konservativ zu behandeln, aber nicht in allen Fällen. Kommt der entzündliche Prozeß innerhalb einiger Tage nicht zum Stehen, so sollte man nicht allzulange mit der Operation warten. Für sie gilt noch heute die alte Regel, hoch im Gesunden abzusetzen. Die wichtigsten Kriterien für die Notwendigkeit einer Amputation sind Fieberanstieg, zunehmende Leucocytose, Schmerzen und Verschlechterung der Stoffwechsellaage trotz energischer Therapie.

Diabetischer Kapillarschaden

In den letzten Jahren sind mehrere wichtige Monographien (LUNDBAEK 1953, ENGLESON 1954) über den diabetischen Kapillarschaden erschienen. LUNDBAEK faßt unter der Bezeichnung „long term diabetes“ alle Kranken zusammen, deren Diabetes bereits 15 Jahre und länger besteht. Bei ihnen findet man in zunehmendem Maße spezifische, diffuse Kapillarschädigungen am Augenhintergrund und an den Glomerula der Nieren. Es ist noch nicht entschieden, ob auch für die Rubrosis diabetica ähnliche Veränderungen in der Haut eine Rolle spielen. Nach ROYA können sich die Gefäßläsionen überall im Organismus entwickeln.

Über die Pathogenese dieser Spätkomplikation gehen die Meinungen noch auseinander. Von fast allen Autoren wird festgestellt, daß die Dauer des Diabetes eine wichtige Rolle spielt. Während von manchen behauptet wird, daß nach 15—25jährigem Bestehen des Leidens bei allen Kranken spezifische Kapillarschäden sich nachweisen lassen (DOLGER u. a.), halten wir in Übereinstimmung mit JOSLIN diesen Standpunkt für zu pessimistisch. Wir sahen eine größere Anzahl von Diabetikern, bei denen noch nach 30—40 Jahren jeglicher Kapillarschaden vermißt wurde. Umgekehrt kann man gelegentlich schon im Beginn des Diabetes, teilweise sogar in der prädiabetischen Phase, Veränderungen am Augenhintergrund beobachten (S. 310).

Als besonders wichtige Tatsache muß festgestellt werden, daß die Schwere des Diabetes in keiner Beziehung zu den Kapillarschäden steht. Auch das Alter der Kranken, die Hypertonie und die Fettsucht spielen keine entscheidende Rolle. Bei unserem gesamten Krankengut fanden wir bei 37,6% der Frauen und 31,5% der Männer spezifische Gefäßveränderungen (STANCK). Gegen die früher einmal geäußerte Meinung, daß das Insulin das Auftreten der Kapillarschäden verursachen oder begünstigen soll

Bei vermutlich Zuckerkranken werden die Traubenzuckerbelastungen erst dann ausgeführt, wenn die alleinige Blutzuckerbestimmung im Nuchternzustand oder im Tagesablauf nicht für die Diagnosestellung ausreicht

In Grenzfällen kann die Entscheidung ob eine diabetische Belastungskurve vorliegt Schwierigkeiten bereiten, da auch bei funktionstüchtigem Pankreas Abweichungen von der Norm vorkommen können. Im Hungerzustand und nach vorangegangener fettreicher Ernährung steigt der Blutzucker bei Belastung höher und schneller an und kehrt langsamer zur Norm zurück. Ferner kann ein anomaler Verlauf vorliegen bei Infekten, zehrenden Krankheiten während einer Schwangerschaft, bei Leberkrankheiten und bei der essentiellen Hypertonie. Menschen mit pyknischem Habitus zeigen höheren Blutzuckeranstieg (S. 292). Längeres Verweilen auf dem Maximalwert und schwächere Hypoglykämie. Leptosomie das umgekehrte. Mit zunehmendem Alter nähern sich die Kurven denen leichter Diabetiker (Sklerosierung der Pankreasgefäße?).

Eine verfeinerte Funktionsprüfung stellt der Staub Traugott Versuch dar. Er wird in Form einer Doppelbelastung ausgeführt. Man gibt zuerst 20 g oder 50 g Traubenzucker. Entweder zur Zeit des höchsten Blutzuckerwertes (nach einer Stunde) oder im beginnenden Abfall (nach $1\frac{1}{2}$ Stunden) wird die gleiche oder eine größere Menge nochmals gegeben. Bei gesundem Inselorgan reichen die durch die erste Zuckergabe mobilisierten Insulinmengen aus, um auch den später zugeführten Zucker zur Verwertung zu bringen. Man spricht dann von einem positiven Staub Effekt. Beim Zuckerkranken kommt es infolge Insulinmangels zu einem weiteren starken Blutzuckeranstieg nach der zweiten Glucosegabe (negativer Staub Effekt).

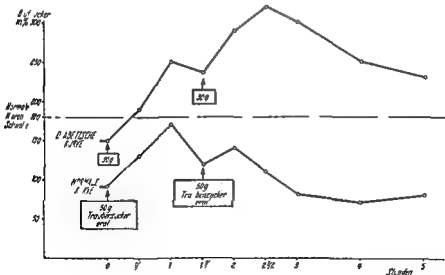


Abb. 88 Die Glucosedoppelbelastung (Staub Traugott Versuch) beim Gesunden und beim Diabetiker

Eine vereinfachte Methode bei der nur drei Blutzuckerbestimmungen nötig sind, findet in den USA Anwendung. Man gibt zweimal 50 g Traubenzucker in Abständen von einer halben Stunde und bestimmt eine halbe Stunde danach den Blutzucker.

men ENGLESON sind sie bei 40%. Wir konnten das nicht bestätigen. Man muß berücksichtigen, daß bei Zuckerkranken auch ohne Kapillarschaden eine Häufung von exogenen und endogenen Faktoren zur Entwicklung einer Leberschädigung (S. 317) vorhanden sein kann. Es erscheint uns dennoch denkbar, daß bei Diabetikern Lebercirrhosen vorkommen, die als seltene Verlaufsform einer Kapillarschädigung anzusehen sind.

An der Pathogenese der Kapillarschaden sind *endokrine Störungen* wesentlich mit beteiligt. Sie werden im wesentlichen über das Hypophysenhinterlappen-Nebennierenrindensystem wirksam. Für den Einfluß hormonaler Fehlregulationen spricht u. a. die Tatsache, daß es bei Frauen im Klimakterium gehäuft zu Gefäßschaden kommt. Während einer Gravidität sehen wir nicht selten das erste Auftreten oder akute Verschlimmerungen. Auch im Tierversuch lassen sich durch Verabfolgung diabetogener Dosen Cortison oder ACTH gelegentlich Retinopathien und Glomeruloskerosen erzeugen (FRIEDENWALD u. a.). Ob diabetische Acidosen ebenfalls zur Entstehung oder Verschlechterung eines Kapillarschadens führen können, ist bislang nicht exakt geklärt worden, doch sprechen klinische Verlaufsbeobachtungen für einen derartigen Zusammenhang. Wodurch es letzten Endes zu den Kapillarveränderungen kommt, die nach ALTSCHULER und ANGEVINE Ablagerungen von Mucopolysacchariden darstellen, ist unbekannt. Es ist in letzter Zeit die Frage aufgeworfen worden, ob nicht ein allergisches Geschehen im Mittelpunkt stehen könnte (STARCK).

Retinopathia diabetica

Der Retinopathia diabetica kommt in immer zunehmendem Maße eine das Schicksal vieler Zuckerkranker bestimmende Bedeutung zu. Die Krankheit wurde zuerst 1855 von JAEGER beschrieben; eine heute noch modern anmutende Beschreibung des Krankheitsbildes brachte HIRSCHBERG 1890. Die lang umstrittene Frage, ob die Retinopathie Folge einer mit Hypertonie einhergehenden Nierenerkrankung sei (VOLHARD), wird heute verneint. Es handelt sich um eine spezifisch diabetische Krankheit, die ohne Arteriosklerose auftreten kann, umgekehrt kann sie ohne spezifische Kapillarveränderungen zu schwersten Arteriosklerosen der Fundusgefäße kommen. Die Retinopathie stellt stets das erste Zeichen eines diabetischen Kapillarschadens dar (STARCK, GREIF und MORO u. a.). ENGLESON gibt allerdings an, daß bei seinen mit freier Diät behandelten jugendlichen Diabetikern eine Nephropathie oftmals schon fünf Jahre vor dem Beginn der Veränderungen am Augenhintergrund bestand.

Bis 1937 wurde die Häufigkeit der Retinopathie mit 15% aller Diabeteskranken angegeben. Seitdem ist sie auf das Doppelte angestiegen. Eigene Untersuchungen zusammen mit HEINSIUS, fanden sie in Übereinstimmung mit APPEL in 32,5%. Die größte Häufigkeit fand BURGER in Leipzig mit 46,0%. Er führt das auf die besonderen Ernährungsverhältnisse zurück. Das weibliche Geschlecht überwiegt. Eine besonders starke Zunahme beobachtet man im Klimakterium.

Folgende Stadien werden unterschieden:

Kapilaraneurysmen und punktförmige Blutungen. Ähnliche Veränderungen finden sich beim Kimmelstiel-Wilson-Syndrom an den Glomerula der Nieren (S. 313).

Dieselben Veränderungen mit zusätzlichen weißen Herden.

Exsudative und weiße Degenerationsherde.

Bei Zufuhr von ungefähr 200 g Kohlenhydraten als mittelschwer bei 20 bis 40 E Insulin und 200 g Kohlenhydraten und als schwer bei mehr als 50 E unter einer Diät mit 150 g Kohlenhydraten. GRAFE spricht von einem schweren Diabetes wenn der Insulinbedarf für die Erzielung eines zuckerfreien Harns auf die Dauer mehr als 1 E pro kg Körpergewicht beträgt. Wir bezeichnen als leichte Fälle solche die mit ausreichender Diät (mindestens 200—250 g Kohlenhydrate) allein als mittelschwer die mit Diät und Insulin (einerlei in welcher Dosierung) dauernd ketonkörperfrei bleiben. Als schwer gelten nur die seltenen Fälle bei denen es nicht gelingt das Auftreten einer Acidose auf die Dauer zu verhüten.

Dieser klinischen Einteilung kommt bezüglich der *Prognose* des Diabetes keine große Bedeutung mehr zu. Durch die neuzeitliche Behandlung gelingt in jedem Kranken so einzustellen daß er im Hinblick auf seine Stoffwechselstörung krumgeführt werden kann als ein gesunder Mensch. Die Prognose des Diabetes wird heute weitgehend — wenn nicht allein — durch die Spätkomplikationen bestimmt.

Pathologische Anatomie des Diabetes mellitus

Der Inselapparat wurde zuerst im Jahre 1869 von LANGERHANS beschrieben ohne daß damals seine eigentliche Bedeutung erkannt wurde. Erst die Entdeckung des Insulindiabetes durch von MERING und MINIKOWSKI ließ die zentrale Stellung des Pankreas für die Blutzuckerregulation und die Pathogenese des Diabetes mellitus außer Zweifel erscheinen. In den letzten Jahren zeigten histopathologische Untersuchungen von FERRY, GOMORI, TERBRUGGEN u. a. daß in den Langerhansschen Inseln mittels der Silberfärbemethode zwei *Inselzelltypen* sich eindeutig differenzieren lassen die *A* und *B* Zellen (auch als α und β Zellen bezeichnet). Beim gesunden erwachsenen Menschen enthält das Inselorgan rund 20% A Zellen und 80% B Zellen. Diese Relation ist auffallend konstant und in allen Teilen des Pankreas gleich. Die B Zellen sind schon seit längerer Zeit als die Bildungsstätten des Insulins bekannt. Untersuchungen der letzten Jahre (GAEDE u. a.) haben erwiesen daß in den A Zellen das Glucagon (S. 256) produziert wird. Aus einer Verschiebung der normalen Relation zwischen A und B Zellen resultiert immer eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Beim menschlichen Diabetes findet sich regelmäßig eine Verschiebung dieser Relation zugunsten der A Zellen. In ihr müssen wir das spezifische pathologisch anatomische Substrat des Diabetes am Inselssystem erblicken.

Die Frage wodurch diese Verschiebung zustande kommt (Blutzucker, Hypophysenvorderlappen, Nebennierenrinndenwirkung) läßt sich zu Zt. noch nicht beantworten. Verschiedene Tierarten zeigen voneinander abweichende Reaktionen. Beim Hund z. B. führt eine Stimulierung der A Zellen durch Hypophysenvorderlappenhormone zum Zugrundegehen der B Zellen und damit zum Diabetes, während bei der Ratte und dem Kaninchen die B Zellen mit gesteigerter Insulinproduktion antworten. Hier kommt es nicht zum Diabetes. Beim Menschen kann nur dann eine Zuckerkrankheit auftreten wenn die Stimulierung der A Zellen ein in seinem B Zellen System erhubunterwertiges Pankreas trifft. Es ist für die Erklärung mancher Beobachtungen wichtig zu wissen daß vermutlich im Gegensatz zu den B Zellen die A Zellen nicht

Periphere Prozesse im Sinne der besonders bösartigen Retinopathia proliferans (7—10% der Fälle) Aus primär auftretenden Blutungen der Netzhaut entwickeln sich die Proliferationen Man findet sie bevorzugt bei Diabetikern mit einem Cushing Syndrom (S 293) und bei jugendlichen Zuckerkranken In allen von uns beobachteten Fällen von Retinopathia proliferans bestand gleichzeitig eine Glomerulosklerose

Mischformen von Retinopathia diabetica und Retinitis angiospastica (vor allem beim fortgeschrittenen Kimmelstiel Wilson Syndrom)

In 3—7% der Fälle führt die Retinopathie zur Erblindung Oft findet man beträchtliche Herabsetzung der Kapillarresistenz In schweren Fällen kommt es zu Hypoproteinämien

Die Prophylaxe und Therapie muß frühzeitig einsetzen Insulinüberdosierungen müssen unter allen Umständen vermieden werden, da sie akute Blutungen auslösen können Gefäßabdichtende Mittel wie Vitamin C, Vitamin E und Rutinpräparate sind nur in einzelnen Fällen von Nutzen Eine eiweißreiche Ernährung ist unbedingt erforderlich, um das Auftreten von Hypoproteinämien zu verhindern In einem gewissen Prozentsatz gelingt es durch Testosteron Besserungen zu erzielen (SARKIS WALDMAN und FELMER 1951, BERTHAY und HEINZLUS 1952) Sie werden zum Teil mit einer Beseitigung der Dysfunktion der Nebennierenrinde, zum Teil mit Einwirkungen auf vorhandene Leberschäden erklärt Es muß aber bedacht werden daß Spontanremissionen gar nicht so selten vorkommen WORTHAM sowie MARTIN und deren Mitarbeiter sahen Rückbildungen der Kapillarschäden nach Nebennierenexstirpation Doch kommt diesen Versuchen ein mehr theoretisches Interesse zu da die Größe des Eingriffes in keinem Verhältnis zu den erzielten Erfolgen steht

Andere diabetische Augenkrankheiten

Neben den spezifischen Gefäßschäden können kolloidchemische Veränderungen Erkrankungen der Augen auslösen Die für das Coma diabeticum charakteristische *Hypotonie der Bulbi* beruht auf Wasserverschiebungen im Organismus (S 32b) ebenso die transitorischen *Refraktionsanomalien*, die im Beginn einer Insulintherapie auftreten und die Kranken trotz ihrer Harmlosigkeit stark beunruhigen können Die Rückbildung erfolgt spontan Sie kann durch vorübergehenden Salzentzug und Diuretica beschleunigt werden

Bei *Linsentrübungen* muß man unterscheiden zwischen dem gewöhnlichen Altersstar der bei Zuckerkranken häufiger und früher, aber in derselben Form wie bei Stoffwechselgesunden auftritt, und dem seltenen echten Zuckerstar, der sich in den ersten vier Dezennien des Lebens entwickelt, stets doppelseitig ist und schnell fortschreitet Die Prognose ist im allgemeinen ungünstig Es empfiehlt sich die Linse im ganzen aus dem Auge zu entfernen (Operation aus der Kapsel) um ein Zurückbleiben von Kapsel und Linsenresten zu vermeiden, die zu sekundärem Glaukom Veranlassung geben können Das dürfte bei Patienten über 40 Jahren meist möglich sein

Gar nicht so selten kommt es bei Zuckerkranken zur *Iritis* Sie kann sehr hartnäckig sein und zu glaukomatösen Veränderungen führen (Rubeosis iridis)

Als seltenere Anomalie sei die *Lipäemia retinalis* als Teilsymptom einer allgemeinen Lipämie (S 326) erwähnt Sie tritt nur bei hohen Blutfettwerten auf und läßt die Netzhautgefäße als helle weißlich rote oder weißliche Stränge erkennen

Histologische Untersuchungen zeigen ein starkes Schwanken von Zahl und Größe der Langerhansschen Inseln. Eine gewisse Abhängigkeit vom Alter ist vorhanden. Beim gesunden erwachsenen Menschen schwankt die Zahl der Inseln zwischen $\frac{1}{2}$ und 11 Millionen. Das Gesamtgewicht des Inselgewebes ist auf 1—2 g berechnet worden (etwa das 2—3fache des Hypophysengewichtes). Alle Versuche, die Zuckerkrankheit mit hyaliner hydropisch vakuolärer Degeneration mit Fibrose, Lymphocyteninfiltrationen, Sklerose der Inseln oder mit Arteriosklerose der Pankreasgefäße in Zusammenhang zu bringen, konnten nicht überzeugen. WARREN fand bei 41% der Diabetiker eine Hyalinisierung, bei 23% eine Fibrose der Inseln. Manches spricht dafür, daß diese Veränderungen sekundärer Natur sind.

Der für das Vorliegen einer Zuckerkrankheit sicherste pathologisch anatomische Befund besteht aus drei Veränderungen:

Die *Diabetesniere* wurde vor der Insulinära nie vermißt. Heute sieht man sie infolge der Insulinbehandlung weniger ausgeprägt. Sie ist ziegelrot auf Grund von Fettablagerungen in den Epithelien der Hauptstücke. Histologisch finden sich fast regelmäßig Glykogenablagerungen in den Übergangsstücken der Tubuli.

Eine strohgelbe Verfärbung des *Schädeldaches* entsteht durch pigmentierte Fettanlagerungen in die Knochenzellen und ins Mark.

Die Ursache der erheblich vermehrten Konsistenz des *Gehirns* ist in einer Bänderung der postmortalen Autolyse zu suchen.

Gelegentlich findet man Veränderungen an der Hypophyse, den Genitalorganen, der Schilddrüse und am Zwischenhirn. Eindeutige pathogenetische Zusammenhänge mit dem Diabetes lassen sich aber nicht nachweisen. Bei jugendlichen Zuckerkranken kommen Verminderungen des Hypophysengewichtes und Atrophie der Ovarien vor.

Begleitkrankheiten und Komplikationen des Diabetes mellitus

Es ist nicht verwunderlich, daß sich bei den tiefgreifenden Störungen des Gesamtstoffwechsels im Verlaufe des Diabetes Komplikationen an den verschiedensten Organen und Organsystemen ausbilden können. Sie bestimmen weitgehend die Prognose

Zuckerkranken bestimmte. sind es heute in erster Linie die *Spathkomplikationen* am Gefäßsystem.

Heute sterben mehr als die Hälfte aller Diabetiker an *Krankheiten des Gefäßsystems*. Es handelt sich dabei einmal um im Vergleich mit stoffwechselgesunden Menschen besonders schwere Verläufe der Arteriosklerose an den mittleren und größeren Gefäßen, zum anderen um Erkrankungen des Kapillarsystems mit bevorzugter Beteiligung der Augen und der Nieren, die BUNGEN unter dem Namen *Angiopathia diabetica specifica* zusammenfaßt. Während allgemein anerkannt wird, daß es sich bei den Kapillarschäden um spezifisch diabetische Veränderungen handelt, ist dies für die Arteriosklerose umstritten.

Die Glomerulosklerose ist bei Nichtdiabetikern nur in ganz vereinzelten Fällen beschrieben worden. Die mittelschwere und schwere Form findet sich ausschließlich bei Zuckerkranken. Angaben über die Häufigkeit der Glomerulosklerose schwanken zwischen 17% und 82%. Diese großen Differenzen beruhen darauf, daß manche Autoren nur die beiden letzten der oben angegebenen Stadien berücksichtigen, aber nicht die Veränderungen im ersten Stadium, da man fibrose Umwandlungen auch bei benigner Nephrosklerose, chronischer Pyelonephritis und bei Glomerulonephritis beobachten kann. Eine Parallele zwischen dem klinischen Bild und den pathologischen Befunden besteht nicht (RONA).

Manche Autoren (WILSON, ROOT, MARBLE) glauben, daß bei dem Zustandekommen der Glomerulosklerose im Gegensatz zur Retinopathie ein infektiöses Moment mitspielt. Zeichen chronischer Pyelonephritis kommen oft zusammen mit dem Kimmelstieler Wilson Syndrom vor, die Krankheiten sind aber voneinander unabhängig.

Die Differentialdiagnose der Glomerulosklerose kann sehr schwierig sein. Selbst Nierenfunktionsprüfungen einschließlich der Clearance Methoden gestatten keine ausreichende Abgrenzung gegenüber anderen chronischen Nierenleiden (genaue Angaben bei LILYDBAEG).

Harnveränderungen und ohne Ödeme. Eine Retinopathie fehlt bei schweren Fällen niemals. Bei etwa einem Drittel der Kranken zeigen sich Veränderungen im Sinne der Retinopathia proliferans. Kapillarbruchigkeit läßt sich bei etwa der Hälfte der Fälle nachweisen.

Gelegentlich kommt es mit fortschreitender Entwicklung der Glomerulosklerose zu einem Schwinden des Diabetes (McMANUS u. a.), nachdem eine ungewöhnliche Labilität der Stoffwechsellaage vorausgegangen war. Der Blutzucker kann bei gutem Allgemeinbefinden bis auf Werte ansteigen, die man sonst nur im Coma findet. Teilweise bestehen ungewöhnlich heftige Schocks schon nach minimalen Insulindosen. Beim Kimmelstieler Wilson Syndrom wird eine Acidose selbst bei starker Hyperglykämie stets vermißt. Es ist möglich, daß diese Phänomene durch einen Ausfall der Hypophyse und durch dauernde Überproduktion von Cortisonen bedingt sind (BECKER).

Die Prognose der Glomerulosklerose ist schlecht. Der Tod tritt durchschnittlich 3½ Jahre nach dem Auftreten der Nephrose, meist unter dem Bilde der Uramie, ein.

Die Therapie ist bisher erfolglos. Durch eine eiweißreiche Kost kann man der Hypoproteinämie vorübergehend entgegenwirken. Es ist zwecklos, die Kranken unnötig mit Salzzug zu quälen. Durch Sexualhormone soll es gelingen, das nephrotische Syndrom kurze Zeit zu beeinflussen. Oestrogene sind nach SANNE wirksamer als Testosterone (S. 345). Bei uramischen Zuständen ist die übliche Therapie angezeigt. Von LUFT und OLIVECROMA, KINSELL und Mitarbeitern werden Rückbildungen der Kapillarschäden nach Hypophysektomie, von WORTHAM sowie MARTIN und Mitarbeitern nach Nebennierenexstirpation beschrieben (S. 354). Die mit diesen Eingriffen verbundenen Gefahren dürften nur äußerst selten die Indikation zu derartigen Operationen rechtfertigen.

440 Diabetesautopsien in 16 4% Herzinfarkte bei Nichtdiabetikern in 4% Auch andere wiesen zwei bis dreimal häufiger Infarkte nach Nach ihren Angaben ist bei Diabetikern der Herzinfarkt bei beiden Geschlechtern gleich häufig während bei Nichtdiabetikern die Männer im Verhältnis 10 : 3 überwiegen Eigene Untersuchungen ließen bezüglich der Häufigkeit der Herzinfarkte keine Unterschiede erkennen Dem gegenüber ist aber die Prognose bei Diabetikern wesentlich ungünstiger die Sterblichkeit war doppelt so hoch KATZ gibt die Letalität in den ersten zwei Monaten bei Diabetikern mit 50 8% gegenüber 26 6% bei Nichtzuckerkranken an

Diabetische Gangran

Die diabetische Gangran gilt heute noch als gefürchtete Komplikation wenn auch die Letalität infolge der verbesserten Therapie seit 1937 von 51% auf 11% abgesunken ist (JOSLIN) Die Frage ob es sich auch morphologisch um spezifisch diabetische Veränderungen handelt wird von den pathologischen Anatomen verneint BLAGEN u a bejahen sie auf Grund histochemischer Untersuchungen die bei diabetischen Gefäßen im Vergleich mit denen Stoffwechselgesunder höheres Gewicht, höhere Werte der Ascheruchstände des Calciums und des Cholesterins ergaben

Die Gangran entwickelt sich meist an den unteren Extremitäten an anderen Stellen (Händen Nase Ohren) ist sie äußerst selten Als auslösende Ursache kommen Traumen (zu enges Schuhzeug Verletzungen Verbrennungen u a) in Frage Zwischen der Schwere des Diabetes und der Gangran bestehen keine Zusammenhänge Die Differentialdiagnose gegenüber einer Polyneuritis kann im Beginn schwierig sein Die Pulse der Arteria dorsalis pedis können auch bei schweren Fällen lange tastbar bleiben Die Hauttemperaturen sind meistens erniedrigt Erste Symptome sind Schmerzen Gefühl des Emgeschlafens und der Pelzigkeit Später bilden sich dunkelgefärbte Brandstellen aus Wird die Extremität nicht geschont treten Blasen und Infektionen hinzu Die trockene verwandelt sich in die gefürchtete feuchte Gangran

Das Ziel der Therapie muß in erster Linie darin bestehen die brandigen Stellen trocken zu halten und eine scharfe Demarkation — d h eine Mumifizierung — zu erreichen die es ermöglicht unter Umständen eine erkrankte Zehe ohne Operation zum Abstoßen zu bringen Jede trockene Gangran muß trocken behandelt werden am besten mit Puder (Dermatol Penicillin Marsanal Puder u a)

Angesichts der geringen therapeutischen Beeinflussbarkeit der zugrunde liegenden Arteriosklerose lassen alle Medikamente und lokalen Maßnahmen die auf eine Verbesserung der Durchblutung in der erkrankten Extremität hincielen häufig eine befriedigende Wirksamkeit vermissen Immerhin haben sich uns paravertebrale und epidurale Injektionen mit Novocain oder Symprocaïn bewährt Der Wert gefäßerweiternder Mittel (Kallikrein Depot kallikrein Benzylimidazolium Papaverin) ist umstritten Über syncardiale Massagen der gefährdeten Extremität fehlen eigene Erfahrungen In jüngster Zeit haben wir bei der intraarteriellen Applikation von Pyridylcarbinol (dem der Nicotinsäure entsprechenden Alkohol) sehr gute Erfolge beobachtet Ob intraarterielle Sauerstoffsufflationen (LEVAINE) einen Fortschritt bedeuten muß die Erfahrung lehren Zusätzlich kann lokale Wärme (Lichtbogen Thermalsonne usw) von Nutzen sein muß aber äußerst vorsichtig angewandt werden (S 315) Resorption toxischer Substanzen wird bei der feuchten Gangran durch die von ALLEY und Mitarbeitern eingeführte Eisnarkose verhin-

die *Xanthomatose* Bei der Xanthose handelt es sich um eine gelbe Verfärbung der Haut, besonders an der Innenseite der Hände, die durch Ablagerungen von Xanthophyll oder Carotin aus den Gemüsen bedingt ist Bei der Xanthomatose kommt es im Zusammenhang mit der diabetischen Lipämie zur Bildung gelb-rotlicher Knotchen (S 326)

Als *Rubeosis diabetica* bezeichnete von NOORDEN die gelegentlich bei Zuckerkranken gefundene rosige Farbe der Haut an Stirn, Wangen, Händen und Füßen Sie wird neuerdings von einzelnen Autoren zu den Kapillarschäden (S 308) gerechnet und soll auf einem herabgesetzten Tonus der Hautkapillaren beruhen

Die *Necrobiosis lipidica diabetorum* ist eine seltene, besonders bei jungen Mädchen auftretende Hauterkrankung, die dem Diabetes gelegentlich schon vorangehen kann Sie äußert sich anfangs in rotlichen Papeln, die sich meist an den Extremitäten entwickeln und zu gelblichen Plaques bis zu einer Größe von 2 cm auswachsen können Ob hier Gefäßstörungen im Sinne einer Endarteritis oder Störungen des Lipidstoffwechsels vorliegen, ist noch umstritten

Gehäuft beobachtet man in den letzten Jahren B Hypovitaminosen in Form von meist sekundär infizierten Mundwinkelrhagaden, atrophischer Zungenschleimhaut und Dysphagie (Plummer Vinson Syndrom) Behandlung mit B Vitaminen in hohen Dosen führt meist schnell zur Abheilung

Nervenkrankheiten bei Diabetes mellitus

Zu einer der hartnäckigsten und qualendsten Komplikationen der Zuckerkrankheit gehört die *Neuritis diabetica* Sie kommt als Spätschädigung oft gemeinsam mit einer Retinopathie und Glomerulosklerose vor Es handelt sich dabei um Störungen des Kohlenhydratabbaues in den Nerven, vielleicht auf Grund einer B-Avitaminose (S 329) Sämtliche Nerven können befallen sein Die Erkrankung ist sehr therapieresistent Voraussetzung für eine Heilung ist eine optimale Einstellung des Diabetes Gute Erfolge erzielt man durch Verabfolgung großer Dosen von Vitamin B₁₂ (1000 γ an sechs aufeinanderfolgenden Tagen) Kurzweilendurchwärmung kann von Nutzen sein Bei schweren Fällen kommt man ohne sedative Mittel nicht aus

Reflexanomalien (fehlende Sehnenreflexe) kommen bei jugendlichen Zuckerkranken öfter vor, auch gelegentlich tabesartige spinale Symptome Anatomisch handelt es sich um funiculäre Myelosen An Zähnen, Nägeln und Haaren können sich *trophische neurotische Störungen* ausbilden

Krankheiten des Verdauungstraktes bei Diabetes mellitus

Lang dauernde Caries, Gingivitis und Alveolarpyorrhoe müssen stets den Verdacht auf eine Zuckerkrankheit erwecken Parodontosen kommen gehäuft und in besonders schweren Formen vor Zahnwurzelgranulome können Verschlechterungen der Stoffwechsellaage verursachen Auf Zahnpflege und Massage des lockeren Zahnfleisches ist größter Wert zu legen

Beiderseitige *Parotissschwellungen* kann man gelegentlich beobachten, MELLINGHOFF betrachtet sie als ein Zeichen, extrinsular bedingter endokriner Funktionsstörungen

Magenkrankheiten, insbesondere *Ulcera ventriculi et duodeni*, sind seltener als bei Stoffwechselgesunden, Sub- oder Anaciditäten findet man häufiger Sie können

spricht die Tatsache, daß man sie bei nicht mit Insulin behandelten Kranken genau so häufig beobachten kann. Die Schwere der kohlenhydratstoffwechselstörung gemessen an der Insulinbedürftigkeit und auch die Höhe des Blutzuckerniveaus spielen keine entscheidende Rolle. Nach BÜRGER soll der Restglucosurie eine Bedeutung für die Entwicklung der Spatschaden zukommen. Er findet, daß sie stets mit einer vermehrten Ausscheidung von Glucuronsäure einhergeht und will daraus schließen, daß vielleicht noch andere angiotoxische Substanzen im Organismus vorhanden sein müssen. Das erscheint uns sehr hypothetisch, da auch die vermehrte Ausscheidung von Nebennierenrindenhormonen mit einer Zunahme der Harnglucuronsäure verbunden ist.

Die wichtige Frage, wieweit die Entstehung der Kapillarschaden von einer „Kontrolle des Diabetes“ abhängt, ist noch nicht eindeutig entschieden. WILSON, ROOT und MARBLE sahen bei 217 Diabetikern mit einem Beginn der Erkrankung vor dem 30. Lebensjahr und einer Dauer von über zehn Jahren bei ausgezeichneter Kontrolle keine Retinopathie; bei guter Kontrolle in 23%, bei leidlicher Kontrolle in 39% und bei schlechter Kontrolle in 51%. Demgegenüber vertreten andere erfahrene Kliniker (MIRSKY, DOLGER, MELLINGHOFF u. a.) den Standpunkt, daß es wenig ausmacht, wie der Diabetes behandelt worden ist. DOLGER fand bei einer Diabetesdauer von 20 Jahren in 100% Retinopathien und zog daraus den Schluß, daß die Kapillarschaden ein dem Diabetes koordiniertes Leiden und keine Komplikation darstellen. Für eine Klärung der Frage der Stoffwechselkontrolle erscheint es uns nötig, sich über das, was man unter einer solchen versteht, klar zu werden.

Nach unseren heutigen Auffassungen muß einer intermediären Stoffwechselstörung in der Richtung der *Acidose* für die Auslösung der Kapillarschaden eine Bedeutung beigemessen werden. Das konnten wir bei der Aufschlüsselung unseres Krankengutes eindeutig nachweisen (STARCK), wenn auch in den einzelnen Gruppen gewisse Diskrepanzen bestehen, die durch Alter und Geschlecht der Patienten und die Dauer des Diabetes hervorgerufen werden. Niemals sahen wir unter einer akuten Acidose z. B. nach einem Coma das erstmalige Auftreten oder einen neuen Schub von Kapillarschaden.

Vieles spricht dafür, daß durch Verabfolgung einer freien Diät das Auftreten der Kapillarschaden gefordert wird (Literatur bei EGGLESON). Sie bedingt starke Blutzuckerschwankungen (ANDERSON) und Erhöhung der Serumcholesterinwerte (WHITE).

Von besonderer Bedeutung sind Beobachtungen von FANCONI. Er fand bei jugendlichen Diabetikern nach fettreicher und eiweißarmer Obst- und Gemüsekost eine hohe Mortalität; alle Kranken hatten nach 16 Jahren Nephropathien und waren 21 Jahre nach Beginn des Diabetes gestorben. Neben dem Fettreichtum sieht FANCONI die Ursache dafür vor allem in einem lang dauernden Mangel an biologisch hochwertigen Eiweißkörpern und einem dadurch bedingten Fortfall des Leberschutzes. Nach diesen Mißerfolgen gab er seit dem Jahre 1946 eine „Normalkost“, die der von uns propagierten Standarddiät ähnelt. Reine Süßigkeiten wurden weitgehend fortgelassen und die Fette eingeschränkt. Glucosurien nahm FANCONI in Kauf. Als wichtigen Indikator für eine gute Einstellung bewertet auch er eine Normalisierung der Cholesterinwerte. Wenn auch die Zeit für ein endgültiges Urteil noch zu kurz ist, so steht doch fest, daß bis heute bei keinem seiner so behandelten Fälle Spätkomplikationen aufgetreten sind, während diese bei der früher von ihm geübten fettreichen und eiweißarmen Diät bereits nach drei Jahren gesehen wurden. Nach einigen Autoren sollen bei Kranken mit Kapillarschaden gehäuft Leberparenchymschaden vorkom-

des Inselorgans bedingt sei. Diese Auffassung hat man heute allgemein verlassen. Gegen eine röntgenologische Darstellung der Gallenblase mit oralen oder intravenösen Kontrastmitteln bestehen bei Zuckerkranken keine Bedenken.

Eine *akute Pancreatitis* geht oft mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bis zum Auftreten eines insulinbedürftigen Diabetes einher. Dieser bildet sich aber im allgemeinen im Verlaufe von Tagen oder Wochen vollkommen zurück. Die Frage, ob eine *Pancreatitis* auch ohne Erbunterwertigkeit des Inselorgans ursächlich eine Zuckerkrankheit auslösen kann, ist noch umstritten. Von manchen Seiten (z. B. NOTHMANN) wird ein häufiges Zusammentreffen zwischen der *chronischen Pancreatitis* und dem Diabetes (25%) auch außerhalb der Rückfälle angegeben. Über eigene Zahlen verfügen wir nicht. Wenn man bedenkt, daß ein Zehntel des Pankreas genügt um das Auftreten eines Diabetes zu verhindern, so drängt sich die Annahme auf, daß bei einem großen Teil dieser Fälle doch eine diabetische Anlage vorhanden gewesen sein muß. Nur in seltenen Fällen wird man gutachtlich einen Zusammenhang zwischen Diabetes und Pancreasschädigung annehmen müssen (§ 291).

In den letzten Jahren mehren sich Beobachtungen über totale *Pancreasexstirpation* bei Zuckerkranken, die auf Grund von malignen Tumoren vorgenommen wurden. Sie ergaben, daß der Insulinbedarf nach der Operation weitaus niedriger lag als vorher. Der Grund ist in dem Fortfall der insulinantagonistischen A-Zellen zu suchen (§ 291).

Störungen der äußeren *Pancreassecretion* kommen meist gemeinsam mit Sub- oder Anacidität vor. Sie gehören aber nicht zum Bilde des Diabetes. Therapeutisch gibt man neben salzwässrigen Pancreasfermentpräparaten

Schwangerschaft und Diabetes mellitus

Bei diabetischen Männern kann es frühzeitig zur *Impotenz* kommen, bei Frauen zu *Amenorrhoe*. *Kryptorchismus* findet sich bei jugendlichen Zuckerkranken öfter als bei Stoffwechselgesunden. Während des Menstruationszyklus beobachtet man gelegentlich starke Toleranzschwankungen bis zum Auftreten comatoser Zustände. Das *Klimakterium* stellt das Hauptmanifestationsalter des Diabetes dar, aber auch bereits in der Pubertät kommt es zu einer Häufung diabetischer Erkrankungen. Es ist nicht verwunderlich, daß die Schwangerschaft eine besondere Belastung für die Zuckerkranken darstellt. Schon bei stoffwechselgesunden Frauen findet man bei 6% der Fälle während der Schwangerschaft Traubenzuckerbelastungen mit noch nach 24 Stunden erhöhten Blutzuckernwerten.

In der Vorinsulinära gehörte eine Schwangerschaft bei zuckerkranken Frauen zu den Seltenheiten, heute ist die Sterilität bei der Diabetikerin selten. Aborte treten nur wenig häufiger als bei stoffwechselgesunden Frauen auf. Die *Mortalität der Mutter*, die früher 30—50% betrug, wird heute mit 0—4% angegeben, demgegenüber beträgt die *Stechtlöhlichkeit der Kinder* immer noch mit durchschnittlich 30—40% (in dieser Zahl

4. In etwa 50% ihrer Fälle erliegen die mütterlichen

t der Tod während der Geburt und
t auch noch in den ersten 14 Tagen

ein (GIVEN). Bei 6,3% der Kinder diabetischer Mütter kommen Mißbildungen vor gegenüber 0,9% bei Neugeborenen gesunder Mütter (PEEL und OAKLEY). Früher machte man für den intrauterinen Fruchttod die diabetische Stoffwechsel-

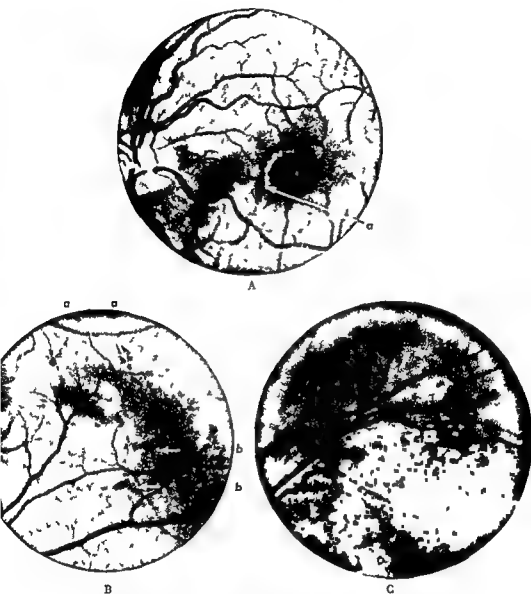


Abb 6. Retinopathia diabetica (überlassen von Herrn Professor Dr. MYLIUS, Chefarzt der Augenklinik des Allg. Krankenhauses Barmbeck)

A) Erster Beginn einer Retinopathia diabetica. J. H. 19 Jahre. Diabetes seit dem sechsten Lebensjahr. Akten Nr. 6499. Bei a kleine flöhenartige Blutung. Übriger Augenhintergrund noch völlig intakt.

B) Retinopathia diabetica Stadium I. O. H. 6 Jahre. Diabetes seit dem 46. Lebensjahr. Akten Nr. 3472. Bei a mehrere Kugelblutungen und kleine Aneurysmen; bei b tiefer liegende Blutungen.

C) Retinopathia diabetica Stadium III. J. H. 33 Jahre. Diabetes seit dem 30. Lebensjahr.

deutlich mit der Annäherung der Geburt an den Zeitpunkt der Diabetesmanifestation. Es finden sich gehäuft Tot- und Frühgeburten sowie auch übergewichtige Kinder. Man kann sich das nur so erklären, daß eine hormonale Fehlstellung der diabetischen Erkrankung des Stoffwechsels schon Jahre und Jahrzehnte lang vorangehen kann. Aus diesen Beobachtungen muß man die praktisch wichtige Folgerung ziehen, daß Frauen mit gehäuftem Auftreten von Aborten, Früh- oder Totgeburten später einmal mit gewisser Wahrscheinlichkeit an einem manifesten Diabetes erkranken, vor allem dann, wenn sie aus diabetisch belasteten Familien stammen. Eine rechtzeitig eingeleitete Prophylaxe (Vermeidung der Fettsucht, lactovegetabile Ernährung, vernünftige Lebensweise) kann das vielleicht verhüten.

Für die *postnatale Mortalität* hat man früher in erster Linie die Hypoglykämie verantwortlich gemacht. Die Beurteilung ist sehr schwierig, da auch bei Neugeborenen nichtdiabetischer Mutter Hypoglykämien erheblichen Grades ohne klinische Symptome vorkommen (S. 360).

Die Zuckerkrankheit wird oft erst während einer Schwangerschaft manifest. Sie kann dann bestehen bleiben, aber auch, vor allem bei Erstgebarenden, nach der Schwangerschaft wieder latent werden. Gelegentlich kann der Diabetes in der Schwangerschaft akut mit einem Coma beginnen. Dies bedeutet keine schlechte Prognose, da bei sachgemäßer Behandlung des Comas die Zuckerkrankheit nach Beendigung der Schwangerschaft sich selbst in solchen Fällen ganz zurückbilden kann. Bei bereits manifestem Diabetes kommt es im Verlaufe der Schwangerschaft in etwa 50% zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage, in sehr seltenen Fällen (etwa 10%) zu einer Besserung (HADE und DIETEL). Die Besserung des Diabetes während einer Schwangerschaft erklärte man früher mit einem Übertritt des fötalen Insulins in den mütterlichen Organismus. Heute nimmt man an, daß sie mit einer Hemmung der Bildung diabetogener Hormone des Hypophysenvorderlappens durch

1. "

Stoffwechsellage der Mutter eintritt.

Bei Harnzuckerausscheidungen im Verlaufe der Schwangerschaft muß man unterscheiden, ob es sich um eine renale Glucosurie handelt oder um eine diabetische Glucosurie. Die renale Glucosurie ist eine vorübergehende Erscheinung, die bei Harnzuckerausscheidungen im Verlaufe der Schwangerschaft auftreten kann, aber nicht immer. Sie kann während der ersten Schwangerschaft noch auftreten, aber eine renale Glucosurie tragen bei weiteren Schwangerschaften aber den Beginn eines echten Diabetes mellitus anzeigen. Die Schwangerschaftsdiabetesglucosurie kann als Ausdruck einer prädiabetischen Phase sein, so daß mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus gerechnet werden muß.

Bei der Therapie müssen viele Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Genaue Stoffwechselüberwachung durch einen Internisten ist unbedingt notwendig. Die Diät muß besonders kohlenhydratreich und fettarm sein, um der Schwangerschaftsdiabetes entgegenzuwirken. Auch muß sie reichlich Vitamine (B und C) und Mineralstoffe (besonders Calcium) enthalten. Salz soll nach dem 6. Monat eingeschränkt werden. Abgesehen von der Diät, die der Verhütung diabetischer Embryonen dienen soll, muß der Blutzucker während der Schwangerschaft auf ein normales Maß eingestellt werden. Das Auftreten von Diabetes während der Schwangerschaft ist ein Zeichen für die Verhütung diabetischer Embryonen anzustreben. Die Blutzuckerwerte sollten einzustellen. Die Geburt empfangen.

Glomerulosklerose

Das Krankheitsbild wurde zuerst 1936 von KIMMELSTIEL und WILSON beschrieben und als interkapillare Glomerulosklerose bezeichnet. Klinisch ist es durch ein Syndrom aus Albuminurie, Ödemen und im späteren Stadium Hypertonie charakterisiert. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind so typisch, daß sie in manchen Fällen gestatten, noch postmortal die Diagnose eines Diabetes zu stellen.

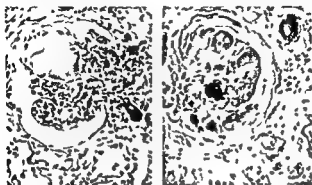


Abb. 65. Diabetische Glomerulosklerose. — Glomerulus links mit umschriebener knolliger Sklerose, rechts in fortgeschrittener Verödung, die zugehörigen Kanälchen (unten im Bild) links funktionsfähig, rechts atrophisch. Rechts oben hyalin sklerotisierte Arteriole. (Die Präparate von einer 14-jährigen weiblichen Leiche wurden von Prof. Dr. LAAS, Prosektor am Allgemeinen Krankenhaus Heidelberg-Haimburg zur Verfügung gestellt.)

Es werden drei Stadien an den Glomerula beobachtet: fibrose Veränderungen — fibrose Umwandlung mit Bildung hyaliner Scheiben innerhalb der Glomerula — Hyalinisation aller Glomerula. ALLEN zeigte später, daß das Hyalin nicht im interkapillaren Gewebe liegt, sondern in einer Wandverdickung, die zum Kapillarschluß führt. Die ursprünglich von KIMMELSTIEL und WILSON gewählte Bezeichnung interkapillär ist daher aufgegeben worden zugunsten einer *intra*kapillaren Glomerulosklerose. Mittels der Färbung von HOTCHKISS ließen sich im Hyalin Mucopolysaccharide nachweisen (ALTSCHULLER und ANGEVINE, BECKER, ALLEN, ASHTON u. a.). Sie sind die hauptsächlichen Bausteine der intercellularen Grundsubstanz. Ihr Aufbau hängt eng mit einer geordneten hormonalen Steuerung ab, wobei die Corticoide eine besondere Rolle spielen (FRIEDENWALD). Im Blut findet man sie unabhängig von der Höhe des Blutzuckers an Eiweiß gebunden (McMANUS, NIELSEN und COLLSON).

Die Glomerulosklerose ist stets von einer Dysproteinämie begleitet. Elektrophoretisch finden sich im Gegensatz zu Diabetikern ohne Kapillarschaden Abnahme der Albumine und Vermehrung der α_2 -Globuline (FRIEDENWALD, WUHRMANN, GRIF und MORO, FLIER und MEINECKE). Das Primäre bei der Glomerulosklerose ist nach RANDERATH eine Nierenerkrankung in Form einer glomerulären Durchblutungsstörung, die zur Dysproteinämie führt. Durch Rückresorption pathologischer Eiweißkörper kommt es dann sekundär zu den für die Glomerulosklerose charakteristischen Tubulusschäden, die zur großen Proteinurie und zum Ödem führen (SARRE). In einigen Fällen lassen sich bei der Glomerulosklerose aneurysmatische Kapillarerweiterungen wie bei der Retinopathie nachweisen.

Tabelle 56 *Hormontherapie schwangerer diabetischer Mütter nach P. WHITE 1953*

Beschreibung der Gruppen	Gruppe					
	A	B	C	D	E	F
Dauer des Diabetes	erst kurze Zeit	bis zu 10 Jahren	10 19 Jahre	über 20 Jahre	ohne Rücksicht auf Dauer und Alter beim Ausbruch	
Ausbruch des Diabetes	—	nach dem 20 Jahre	im 10 19 Jahr	vor dem 10 Jahr		
Gefäßkomplikationen	keine	keine	keine	Retinopathie Verkalkung der Beinarterie	verkalkte Beckenarterie	chron. Nephropathie
Therapie						
Dosierung von Stilboestrol und Progesteron mg/die je						
—16	0	25		25	25	
17—19	0	25		50	50	
20—23	0	50		100	100	
24—29	0	100		125	125	
30—33	0	100		150	150	
34—letzte Schwangerschaftswoche	0	125		200	200—250	
Zeitpunkt der Entbindung	normal	38 Woche		35 Woche		
Kosten ab 16. Woche	keine	ca 7000 DM		ca 12000 DM	ca 13000 DM	

Schilddrüsenkrankheiten und Diabetes mellitus

Im Verlauf des Diabetes kommt es selten zu Schilddrüsenstörungen (1—2%). Bei Basedowkranken findet man in 3% Diabetes. Im Verlaufe von Hyperthyreose beobachtet man in einem hohen Prozentsatz (30%) Glucosurien bei intaktem Inselorgan. Infolge stark gesteigerter Kohlenhydratoxydation verarmt die Leber an Glykogen. Die Zuckerresorption wird durch Förderung der Phosphorylierungsprozesse beschleunigt. Die Leber verliert die Fähigkeit, Glucose und Fructose umzuwandeln und zu speichern (KUGELMANN).

Infekte und Diabetes mellitus

Infekte aller Art gehören zu den gefürchtetsten Komplikationen der Zuckerkrankheit, weil sie fast stets Verschlechterungen auslösen. Diese kommen vermutlich zustande durch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse und der Leber, durch Einwirkungen auf das Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System im Sinne der „Stress“, durch die Acidose und durch tryptische Fermente der vermehrten Leucocyten. Gelegentlich bringen Infekte einen Diabetes zur Manifestation. Infolge einer herabgesetzten Vitalität, einer Dysproteinaemie, einer Verminderung der Antikörperbildung und infolge der Acidose verlaufen infektiöse Erkrankungen bei Diabetikern

Andere diabetische Nierenkrankheiten

Bei unausgeglichener Stoffwechsellage kommt es zu einer *Arbeitshypertrophie* der Nieren, die sich nach FARR histologisch in einer Vergrößerung der Glomerula und Kanälchenepithelien mit Fettanlagerung in den basalen Teilen der Zellen äußert. In den Zellen der Hauptstücke findet man starke Glykogenansammlungen (Glykogen nephrose). Die Nierenschwelle erhöht sich (S 298). Diese Veränderungen bilden sich bei sachgemäßer Behandlung des Diabetes schnell zurück.

Häufig und gefürchtet sind vor allem bei älteren Frauen *Pyelonephritiden*, die zur Sepsis führen können. Bei 25% der Fälle wird eine *Papillitis necroticans* beobachtet, die auch schon bei Jugendlichen vorkommen kann. Pathologisch anatomisch findet man mehr oder weniger komplette Nekrosen und einige blutende Papillarspitzen. Die Beschwerden können akut mit kolikartigen Schmerzen infolge Verstopfung eines Ureters durch die nekrotischen Substanzen beginnen. Im Pyelogramm sehen die Papillarstücke und Kelche angefressen aus. Letztere enden in einer sack ähnlichen Höhle. Ihre Hälse weisen irreguläre Konturen auf.

Qualende Nykturien sind oft durch Stoffwechseldekompensation bedingt. Sie verschwinden nach Beginn der Therapie.

Nephrosklerotische Veränderungen werden bei älteren Zuckerkranken beobachtet. Sie führen oftmals wie bei der Glomerulosklerose zu einer Herabsetzung der Nieren schwelle und damit zu einer scheinbaren Besserung des Diabetes (Blutzuckerkontrollen). Vollkommenes Schwinden der Zuckerkrankheit spricht fast stets für eine Glomerulosklerose. Die Differentialdiagnose gegenüber dem Kimmelstiel-Wilson Syndrom kann schwer oft unmöglich sein.

Hautkrankheiten bei Diabetes mellitus

Hautkrankheiten gehören zu den häufigsten und frühesten Komplikationen der Zuckerkrankheit. Sie können sich an sämtlichen Teilen des Körpers teils mit teils ohne Entzündung abspielen. Jeder *Pruritus* am Genitale (*Pruritus vulvae* und *Balanitis*) in den Schenkelbeugen, Achselhöhlen, unter den Brüsten, jede Form länger bestehender *Pyodermien*, eine Furunkulose und das Auftreten eines Karbunkels müssen sofort an das Vorliegen eines Diabetes denken lassen. Ist ein Diabetes vor so ist für ihre Abheilung die energische Behandlung und optimale Regulierung der Stoffwechsellage unbedingte Voraussetzung. Während der akuten Erscheinungen ist Alt-Insulin zu verwenden. Die lokale Behandlung erfolgt nach allgemein dermatologischen Gesichtspunkten. Dabei müssen stark reizende Medikamente nach Möglichkeit vermieden werden. Ein Karbunkel soll mit dem ganzen Nekroseherd und allen Eitergängen exzidiert werden. Besondere Beachtung erfordert die *Epidermophytie*, die sich besonders zwischen den Zehen ausbildet und gelegentlich Ursache für eine Gangrän werden kann. Wegen der Gefahr von Verbrennungen ist bei Zuckerkranken größte Vorsicht bei allen Warmapplikationen geboten. Bei Comatosen können sich schnell große *Decubitalgeschwüre* ausbilden (Hautpflege, Lagewechsel, Wasserlassen u. a.). Nicht nur die Haut, sondern auch die Schleimhäute sind leicht verletzlich. Daran muß man beim Katheterisieren, bei Cystoskopien und beim Einlegen von Darmrohren denken.

Selten gewordene Hautkomplikationen, die mit den früher üblichen Gemüß- und fettreichen Diäten zusammenhängen, sind die *Xanthosis diabetica* (VON NOORDEN) und

Bösartige Neubildungen und Diabetes mellitus

Bösartige Neubildungen kommen mit Ausnahme der Pancrascarcinome bei Zuckerkranken nicht häufiger vor als bei Stoffwechselgesunden. Nach MARBLE finden sich bei Diabetikern in 26% maligne Tumoren, davon 13% Pancrascarcinome. MCKITTRICK fand sie sogar bei 32,4% seiner Fälle gegenüber 2,5—4,8% bei Nichtdiabetikern. Für die Zuckerkrankheit sind sie ursächlich nicht verantwortlich. Daß die Todesfälle an Carcinomen bei Diabetikern im Verlaufe der letzten 50 Jahre von 1,5 auf 8,9% (JOSLIN) gestiegen sind, hängt mit der längeren Lebensdauer der Kranken zusammen.

Coma diabeticum

Das Coma diabeticum stellt das Extrem der Stoffwechselstörung dar — die Steigerung der Acidose bis zur unmittelbaren Lebensbedrohung bzw. Vernichtung. Misch charakterisiert als eine schwere Vergiftung (KUSSMALL, 1874).

Die Letalität des diabetischen Comas, die nach JOSLIN im Jahre 1900 noch 64% betrug, ist heute auf 15—20% abgesunken. Von manchen Klinikern werden noch wesentlich niedrigere Zahlen angegeben. JOSLIN berichtet, daß von seinen letzten 150 Comafällen kein einziger mehr gestorben ist.

Als Coma diabeticum bezeichnet man das mit Bewußtlosigkeit einhergehende Extrem der Stoffwechselentgleisung. Die Alkalireserve sinkt auf Werte unter 20 Vol%. Der Blutzucker ist stets erhöht. Die Harnzuckerausscheidung ist ein unsicherer Maßstab, da im Coma die Nierenschwelle oft erhöht gefunden wird. Dasselbe gilt von der Ketonurie, die gerade bei schweren Fällen fehlen kann.

Als Praecoma bezeichnet man den Vorläufer: das Sensorium ist getrübt, die Alkalireserve ebenfalls beträchtlich abgesunken. Auf Anruf zeigen sich die Kranken aber noch zeitlich und örtlich orientiert.

Fälle, bei denen komplizierende Erkrankungen unter Bewußtlosigkeit zum Tode führen — *NALYNS*, atypisches Coma diabeticum —, sollte man nicht als Coma bezeichnen.

Die Schwere der Intoxication wird bestimmt durch die Anhäufung von Stoffwechselschlacken des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels. Die Blutzuckerhöhe spielt für den Ablauf des Comas eine untergeordnete Rolle. Von entscheidender Bedeutung ist die Acidose. Wenn im Schrifttum Fälle von Coma ohne stärkere Acidose beschrieben wurden, muß man bezweifeln, ob echte Fälle von Coma diabeticum vorliegen haben.

Bereits von NOORDEN stellte fest, daß den Ketonkörpern beim Coma eine wesentliche Rolle zukommt. Gesamtaceton und β -Oxybuttersäure im Blut können Werte von über 100 mg% resp. 200 mg% erreichen. MACGILL LEVY beschrieb Ausscheidungen bis zu 100 g pro Tag! Das klinische Bild des diabetischen Comas und die Höhe der Ketonkörper im Blut gehen nur in einem gewissen Grade parallel. Dabei spielt die Gewohnung eine Rolle. Bei plötzlichem Versagen der Kohlenhydratregulationen — infolge Fortlassens des Insulins — kann es zu einer akuten Vermehrung der Ketonkörper kommen, die schon bei relativ niedrigen Werten schwere comatöse Bilder auslösen kann. Eine sich langsam entwickelnde Acidose kann erhebliche Grade erreichen, ohne daß zunächst bedrohliche Zustände auftreten.

Das klinische Bild wird durch eine Anhäufung von harnpflichtigen Substanzen im Blut oft entscheidend beeinflusst. Bei zwei Dritteln der Comatosen und einem Drittel

Diarrhoen bedingen und ebenso wie anhaltendes Erbrechen zu starken Austrocknungen chloropriven Situationen und zum Coma (S 321) führen. Nichtliche Diarrhoen mit 10—15 braunen wässrigen Entleerungen kommen auch ohne Salzsäuremangel gelegentlich bei neuropathischen Diabetikern vor. Sie können oft schnell durch parenterale Zufuhr von B_{12} coupert werden. Infektiöse Durchfälle kommen sofort nach Verabfolgung der entsprechenden Antibiotica zum Stehen. Bei starken Flüssigkeitsverlusten können subcutane Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung (1—2 l) notwendig werden.

Es ist verständlich, daß sich beim Diabetiker an der *Leber* dem wichtigsten Organ des Glykogenstoffwechsels häufiger Veränderungen finden als bei Stoffwechselgesunden. Von den Franzosen von NAUNYN und von anderen ist als Sonderform ein hepatischer Diabetes beschrieben worden, ein Begriff den man später wieder fallen gelassen hat. Pathologische Leberfunktionsproben findet man bei Zuckerkranken öfters als bei Nichtdiabetikern.

Bei dekompensierter Stoffwechsellage kann es mit dem Schwinden des Glykogens zur Ausbildung einer Fettleber kommen. Fast stets findet sich *Urobilinogenurie*. Eine vergrößerte Glykogen- (allenfalls Fettleber) gehört zum *Syndrom Mauriac* (S 357) beim jugendlichen Zuckerkranken.

Hepatitis kommt bei Diabetikern gehäuft gelegentlich sogar endemisch vor. Bei einem Teil der Fälle handelt es sich sicher um Inoculationshepatitiden, weniger als Folge der Insulineinspritzungen, die meist mit eigener Spritze geschehen, als durch Blutentnahmen aus dem Ohr oder der Fingerkuppe. Die Prognose einer Hepatitis ist stets mit Vorsicht zu stellen, da die Gefahr eines Überganges in Carcinose groß ist, als bei Nichtdiabetikern. Während der Hepatitis kommt es oftmals zu vorübergehenden Stoffwechselverschlechterungen, in einzelnen Fällen aus noch unklaren Gründen zu Besserungen. Die Therapie der Hepatitis geschieht nach denselben Grundsätzen wie bei Stoffwechselgesunden, nur mit der Einschränkung, daß reine Süßigkeiten gemieden werden müssen. Duodenalspulungen mit Traubenzucker zeigen selbst bei Verwendung größerer Dosen keine Toleranzverschlechterungen. Im akuten Stadium ist eine Therapie mit fraktionierten Akt-Insulingaben notwendig, bei der Schocks unbedingt vermieden werden müssen.

Lebercirrhosen sollen nach älteren Autoren nur bei 0,25—1% der Diabetiker vorkommen. Sie werden oftmals erst auf dem Sektionstisch entdeckt. In den letzten Jahren haben sie ohne Zweifel zugenommen.

Ein besonderes Interesse beansprucht der *Bronzediabetes*, da hier vielleicht eine der seltenen Diabetesformen vorliegt, bei denen keine Erbunterwertigkeit des Inselorgans vorhanden zu sein braucht. Nach LAWREY kommt es fast niemals zu Kapillarschäden. Beim Bronzediabetes handelt es sich um ein Teilsyndrom der Hamochromatose (S 858). Er zeigt meist gutartigen Charakter. Acidosen fehlen fast immer. Bei einem Teil der Fälle besteht eine hoch gradige Insulinresistenz. JOSTLY beschrieb einen Fall, der täglich 1680 Einheiten Insulin benötigte. Es sind aber auch Kranke mit starker Insulinüberempfindlichkeit beobachtet worden. Die Ursache dieses verschiedenartigen Verhaltens ist noch unklar.

Krankheiten der Gallenwege findet man bei etwa 25% der Zuckerkranken. Das legt den Gedanken nahe, Infekten der Gallenwege eine ursächliche Bedeutung für die Diabetesentstehung zuzusprechen. KATZCH sprach bei solchen Fällen vom Diabetes als zweiter Krankheit, aus der Vorstellung, daß er durch eine aufsteigende Infektion

Komplikationen des Comas

trachtlichen Grades können vorkommen, ohne daß entzündliche Erscheinungen vorliegen. Im Urin ist fast regelmäßig eine Albuminurie (bis zu 40%) nachweisbar. Oft finden sich im Harnsediment die zuerst von Kutz beschriebenen typischen Comazylinder, die gelegentlich bereits vor dem Ausbruch des Comas nachgewiesen werden können. In seltenen Fällen beobachtet man, als Ausdruck vermehrten Fetttransportes, eine Lipämie. Der vermehrte Fettgehalt führt zu einer Trübung des Serums und beim Stehenlassen zum Absetzen einer rahmigen Schicht an der Oberfläche. Am Augenhintergrund entsteht das Bild der Lipaemia retinalis.

Wie bereits erwähnt, sind *cardiovasculare* Störungen häufig. Nicht selten besteht ein schwerer Kreislaufkollaps, der sich gegen Kreislaufmittel sehr resistent verhalten kann (S. 351). Bei schweren Acidosen ist der Puls durchweg klein, weich, frequent. Der Blutdruck ist niedrig, die Venen sind kollabiert. Das Verhalten des Blutdrucks ist auch prognostisch eines der wesentlichsten Kriterien. Nach neueren Auffassungen ist für das Kreislaufversagen eine Erschöpfung der Nebennierenrinde verantwortlich zu machen. Die Nebennieren zeigen oft eine auffallende Lipoidarmut.

Bei älteren Patienten mit bestehender Nephrosklerose oder bereits vorhandenen ascendierenden Harnwegsinfektionen kann die durch das Coma ausgeloste renale Schädigung beträchtliche Ausmaße annehmen, so daß unter Umständen das Coma *diabeticum* von einer echten Urämie gefolgt sein kann („Coma renale“).

Große differentialdiagnostische Schwierigkeiten kann das Auftreten einer „*Pseudoperitonitis diabetica*“ im Beginn des Comas machen. Es kommt zu schweren abdominalen Erscheinungen, die an Magenperforation, thrombotische Prozesse in den Bauchgefäßen, akute Pancreatitis u. a. denken lassen. Gelegentlich sind die Diastaserwerte im Harn erhöht. Autopsisch findet man nicht den geringsten Anhalt für eine Peritonitis. Man muß sich beim Auftreten von abdominellen Symptomen im Beginn des Comas zunächst abwartend verhalten und eine energische Comatherapie einleiten. Erst wenn diese nicht zu einer Behebung des Zustandes führt, muß eine Operation in Erwägung gezogen werden.

Die Prognose des diabetischen Comas hängt von einer frühzeitig eingeleiteten Behandlung ab (S. 349). Sie ist um so ungünstiger, je länger die Bewußtseinssträubung bestanden hat. Ein wichtiges Kriterium ist der Blutdruck, bei kontinuierlichem Absinken trotz energischer Kreislauftherapie ist die Prognose schlecht. Bei vorher intaktem Herzen sind Irregularitäten des Pulses ein ominöses Zeichen. Extreme Erhöhungen des Gesamtcetons (über 70 mg%) und des Reststickstoffs (über 200 mg%) bedeuten fast stets eine infauste Prognose.

Grundsätze der Diabetestherapie

Alle pathogenetischen Betrachtungen zielen letzten Endes auf eine erfolgversprechende Behandlung ab. Das Ziel der Diabetestherapie muß darin bestehen, den durch Störungen hormonaler und vegetativer Funktionen aus dem Gleichgewicht gebrachten Stoffwechsel so auszubalancieren, daß er seine energetische Aufgabe die ausreichende Fett und Kohlenhydratverbrennung, erfüllt und die lebende Substanz erhält. Die Stoffwechsellaage kann heute therapeutisch so fein reguliert werden, daß Leben und Arbeitsfähigkeit der Zuckerkranken auf lange Sicht gewährleistet sind. Als Prüfstein der Therapie der Zuckerkrankheit erweist sich immer mehr die Vermeidung der gefürchteten Spatkomplikationen. Hier stehen wir noch ganz im Beginn

störung an sich verantwortlich heute werden andere Faktoren zur Erklärung herangezogen. Die Dauer des Diabetes spielt eine Rolle vor allem dann wenn es bereits zu Gefäßkomplikationen gekommen ist. Besonders ungünstig sind Verkalkungen der Beckenarterien. Nach WHITE beträgt bei einer Diabetesdauer von über 20 Jahren die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines lebenden Kindes nur 20%.

Die hohe kindliche Mortalität sowie auch das gehäufte Auftreten von Toxikosen mit Hypertonie, Albuminurie Fundusveränderungen bis zu eklamptischen Zuständen während der Schwangerschaft — in 40% gegenüber 7% bei stoffwechselgesunden Frauen — sind nach SMITH und SMITH (1934) durch eine hormonale Gleichgewichtsstörung bedingt. Normalerweise kommt es zu einer ständig zunehmenden Bildung von Progesteron mit einem Maximalwert in der 38. Woche. Das Oestrogen steigt ebenfalls an, aber erst im letzten Schwangerschaftsdrittel. Später folgt ein rapider Abfall. Bei Frauen mit Toxikosen und intrauterinem Fruchttod ließen sich demgegenüber ein *Abfall des Serumgehaltes an Oestrogen*, eine *Verminderung der Progesteronausscheidung* gemessen am Pregnanoliolgehalt des Urins und ein Anstieg des choriogenen gonadotropen Hormons im Serum feststellen. Diese unphysiologischen Verhältnisse lassen sich bei einem hohen Prozentsatz schwangerer Diabetikerinnen nachweisen. PRISCILLA WHITE fand, daß in diesen Fällen die Überlebensquote der Kinder nur 58% betrug, während bei Diabetikerinnen mit normalen Hormonverhältnissen 95% der Kinder überlebten.

Sehr oft kommt es bei Kindern diabetischer Mütter zu vermehrtem Größenwachstum und zu Übergewicht. In extremen Fällen kann das Körpergewicht 6000—7000 g betragen. Es ist in der Hauptsache durch enorme Fettdepots und Ödeme bedingt. Man spricht von *diabetischen Riesenkindern*, bei einem Geburtsgewicht über 4000—5000 g (MARTIUS). Eine Vergrößerung der Organe (Herz, Leber, Milz und vor allem Pankreas) wird oft beschrieben. Früher schuldigte man als Ursache für die Mast der Föten die Hyperglykämie der Mutter an. Dagegen spricht, daß auch diabetische Schwangere mit annähernd normalen Blutzuckerwerten große Kinder zur Welt bringen, vor allem aber die wichtige Tatsache, daß Riesenkinder schon in der pradiabetischen Phase der Mutter beobachtet werden. Heute nimmt man an, daß das vermehrte Wachstum über eine Stimulierung der Nebennierenrinde durch das ACTH des Hypophysenvorderlappens zustande kommt (HOET). Aber auch diese Deutung ist umstritten. JACKSON hat nachgewiesen, daß auch Kinder diabetischer Mütter über normale Geburtsgewichte aufweisen. Das würde bedeuten, daß an der Entstehung von Riesenkindern nicht mütterliche Faktoren allein beteiligt sind und wahrscheinlich genetische Faktoren eine Rolle spielen.

Eine andere Erklärung wird in dem hohen Insulingehalt des Pankreas diabetischer Mütter gesucht. Nach SALTER und BEST ist das Insulin als ein Wachstumshormon zu betrachten.

Schon 1928 ist von BOWCOCK und GREENE darauf aufmerksam gemacht worden, daß alle bei zuckerkranken Frauen vorkommenden Schwangerschaftskomplikationen schon viele Jahre bis Jahrzehnte vor dem Manifestwerden des Diabetes in einem hohen Prozentsatz beobachtet werden. Erst in letzter Zeit ist man diesen Problemen der *pradiabetischen Phase* genauer nachgegangen (VAN BEEK, OAKLEY, HOET, KADE und DIETEL ¹). Bezüglich des Schicksals der Kinder diabetischer Mütter, die in der pradiabetischen Phase geboren werden und denjenigen der Diabetikerinnen besteht nur ein gradueller Unterschied. Die Mortalität der in der pradiabetischen Phase geborenen Kinder ist erhöht und wird in der Literatur mit 20—30% angegeben. Sie steigt

glykämischer Schockzustand erkaufte werden kann. Aus diesen Gründen vertreten wir schon seit längerer Zeit den Standpunkt, daß es gefahrloser ist, den Blutzucker auf einem leicht erhöhten, aber möglichst konstanten Niveau zu erhalten und eine geringe Glucosurie in Kauf zu nehmen. Nicht in der Blutzuckersenkung, sondern in der Unterhaltung der Kohlenhydratverbrennung und einer ausreichenden Glukogensynthese erblicken wir das Ziel der Behandlung. Da das Glucoseäquivalent des Insulins mit zunehmender Kohlenhydratzufuhr ansteigt, ist eine kohlenhydratreiche Diät allein schon sinnvoll. Sie nähert sich weitgehend den Ernährungsgewohnheiten gesunder Menschen und erhält die Zuckerkranken arbeits- und leistungsfähig. Es muß angestrebt werden, daß von den zugeführten Kohlenhydraten eine möglichst große Menge zur Verwertung kommt. Für den Diabetiker ist es günstiger, wenn beispielsweise von 250 g zugeführten Kohlenhydraten 20 g wieder ausgeschieden werden (Bilanz 230 g), als wenn er bei einer Zufuhr von 100 g gerade zuckerfrei ist (Bilanz 100 g). Diese Einstellung auf eine gute „Bilanz“ stellt nach unserer Auffassung das kleinere Übel, wahrscheinlich das sehr viel kleinere, dar, auch wenn es von manchen Seiten noch bezweifelt wird.

Die Behauptung, daß es bei der Belastung einer geringen Hyperglykämie und Glucosurie zu Toleranzverschlechterungen des Diabetes und zum vorzeitigen Auftreten von Spätkomplikationen kommt, ist nicht bewiesen. Von JONAS ist kürzlich in Bestätigung älterer gleichartiger Beobachtungen darauf hingewiesen worden, daß es bei neben über 14 bis 37 Jahre beobachteten Diabetikern trotz dauernder Erhöhung des Blutzuckerspiegels zu keinerlei Toleranzverschlechterungen gekommen ist.

Von den Gegnern der modernen Behandlung des Diabetes werden immer wieder Tierversuche herangezogen, welche die Gefahr der Hyperglykämie unter Beweis stellen sollen. Diese Versuche, die in erster Linie auf DONALD und LUKAS zurückgehen, müssen mit Vorsicht gedeutet werden. Sie gehen Anregungen für Fragen der Patho-

schen Dosen von Traubenzucker, Hypophysenvorderlappen- und Nebennierenhormonen für therapeutische Probleme überhaupt etwas aussagen können, denn höchstens, daß acute Belastungen des Inselorgans dieses zum Versagen bringen können. In der sachgemäß durchgeführten neuzeitlichen Therapie ist man demgegenüber angstlich bemüht, derartige acute Belastungen zu vermeiden.

Die optimale Einstellung des Diabetikers muß so beschaffen sein, daß bei einer guten Kohlenhydratbilanz unnötige Schwankungen des Blutzuckerspiegels, Ariden und Insulin Schocks unter allen Umständen vermieden werden. Die Nuchternblutzuckerwerte dürfen 160—180 mg% nicht überschreiten und die Urinzuckerabscheidung innerhalb von 24 Stunden darf höchstens 30 g betragen. Zu einer guten Einstellung gehört auch eine Normalisierung der Cholesterinwerte im Serum (WIRTS). Dieser Forderung kommt man durch eine kohlenhydratreiche und fettarme Ernährung bei mittleren Eiweißmengen am nächsten.

Die Kohlenhydrate sind die Brennstoffe des Lebens (MACLEOD). Alle energetischen Prozesse hängen mit der Verbrennung der Kohlenhydrate zusammen (S. 223). Die

Zuckerkranken, deren Blutzuckerniveau gewaltsam „normalisiert“ wird, tun oft in ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigt. Sie leiden unter Kopfschmerzen

leitet es sich, auf kleine Dosen Alt Insulin umzuschalten (S. 339). Post partum muß man oft schnell mit den Insulindosen heruntergehen, da der Insulinbedarf sinkt und schwere Hypoglykämien auftreten können.

Das Problem der Art und des Zeitpunktes der Entbindung ist noch nicht eindeutig gelöst worden. Man kommt immer mehr zu der Auffassung, daß in den meisten Fällen eine vorzeitige Entbindung in der 36—38. Woche die schonendste Methode darstellt. Tokosien, Hydramnionbildung und die Entwicklung von Riesenkindern treten in den meisten Fällen während dieser Zeit auf. Die Entbindung soll unter allen Umständen in einer Klinik erfolgen. Umstritten ist die Frage, ob eine vaginale Entbindung

Verkalkungen der Beckengefäße unbedingt anzuraten und zwar bei den letzterwähnten Komplikationen vor der 36. Woche. Eine röntgenologische Beurteilung der Größe des Kindes kann oft recht schwierig sein, sollte aber immer versucht werden.

Sehr eindrucksvoll sind die Erfolge der von WHITE eingeführten zusätzlichen Hormon Substitutions Behandlung (Tab. 56), die auf den oben erwähnten Untersuchungen von SMITH und SMITH beruht. Die Sterblichkeit der Kinder konnte damit auf 11% herabgesetzt werden. In 70% der Fälle war noch eine Schnittentbindung auszuführen. PEDERSEN kam allein durch eine frühzeitige gute Kontrolle der Stoffwechsellaage auch ohne Hormonbehandlung und ohne Schnittentbindung zu denselben günstigen Ergebnissen. Andere Autoren fanden — allerdings an einem kleineren Material und zum Teil auch mit niedrigeren Hormondosierungen — immer noch eine Mortalität um 25%. WHITE, KORBLY und DICKENS teilen ihr Krankengut in sechs verschiedene Gruppen nach Dauer des Diabetes und Art der Komplikationen ein und setzen mit Hilfe dieser Einteilung den Zeitpunkt der Entbindung und die Dosen der Hormonbehandlung fest.

In Deutschland scheitert die Durchführung der Hormonbehandlung an dem sehr hohen Preis (7000—13000 DM berechnet auf die entsprechenden einheimischen Präparate).

Bei der Versorgung der Säuglinge ist zu beachten, daß Riesen Kinder wie Frühgeburten zu behandeln sind. Wegen ihrer Anfälligkeit für Infekte und der Gefahr des Auftretens von Asphyxien noch ungeklärter Genese müssen rechtzeitig Antibiotica und Sauerstoff zugeführt werden. Eine Verabfolgung von Traubenzucker erscheint auch ohne hypoglykämische Symptome immer indiziert. Man gibt alle 2—4 Stunden 10 cm³ einer 5—10% Dextrose Lösung, bis der Säugling Nahrung zu sich nehmen kann.

Bezüglich der Frage der Schwangerschaftsunterbrechung bei zuckerkranken Frauen stand man früher auf dem Standpunkt, daß der Diabetes als solcher keine Indikation dafür darstellt. Neuerdings wird aber von vielen Autoren darauf hingewiesen, daß sich unter der Gravidität Spätkomplikationen ausbilden oder verschlimmern können (BEETHAM u. a.). Bei vorhandener Retinopathie und Glomerulosklerose ist darum zu fordern, daß eine Schwangerschaft unterbrochen wird. Eine Unterbrechung ist auch dann indiziert, wenn sich röntgenologisch an den Gefäßen des Beckens und der unteren Extremitäten eindeutige Veränderungen im Sinne einer Arteriosklerose nachweisen lassen. Nach drei oder mehr Schnittentbindungen sowie bei vorhandenen Spätkomplikationen ist eine Sterilisation angezeigt.

Gegen das Stillen bestehen bei der neuzeitlichen Behandlung des Diabetes keine Bedenken mehr.

Diätbehandlung

Die Diät ist das Fundament jeder Diabetesbehandlung. Unserer grundsätzlichen Auffassung entsprechend soll die Ernährung des Zuckerkranken weitgehend der eines gesunden Menschen angepaßt werden. Alle Forderungen, die für eine allgemeine Volkkernährung aufgestellt werden — fettarm, kohlenhydrat- und vitaminreich, mittlere Eiweißmengen — gelten mit gewissen durch den chronischen Insulinmangel bedingten Einschränkungen auch für den Zuckerkranken.

Die Diät soll nicht mehr als die notwendigen Calorien enthalten. Das wurde schon von BOICHARDAT, „Mangez le moins possible“, und von VON NOORDEY, „Mäßigkeit in allem“ gefordert. Eine Fettsucht muß unter allen Umständen vermieden oder diätetisch bekämpft werden. Von besonderer Wichtigkeit ist die Erfüllung von drei Forderungen:

Reine Süßigkeiten, die schnell resorbiert werden und zu starken Blutzuckerschwankungen führen, sind verboten.

An Fetten sollen normalgewichtige Diabetiker nicht mehr als 60—80 g, adipöse nur die kochentechnisch möglichen niedrigsten Mengen (ungefähr 40 g) erhalten.

Die erlaubten langsam resorbierbaren Kohlenhydrate (vor allem Brot, Kartoffeln und Obst) müssen auf fünf bis sechs Mahlzeiten über den Tag verteilt werden, um auf diese Weise eine dauernde Kohlenhydratverbrennung und Glykogensynthese sicherzustellen.

Die Einhaltung dieser Forderungen muß auch bei vielbeschäftigten Zuckerkranken erzwungen werden. Es ist großer Wert darauf zu legen, einen Teil der Kohlenhydrate durch Obst zu decken, dem wegen seines Gehaltes an Vitaminen und leicht verbrennbarem Fruchtzucker (S. 332) eine besonders günstige Wirkung zukommt.

Die Höhe der Kohlenhydratgabe richtet sich nach dem Alter und dem Ernährungszustand des Kranken und nach seinen körperlichen, geistigen und seelischen Belastungen. Im allgemeinen geben wir zwischen 150 g und 350 g Kohlenhydrate — im Mittel 250 g. Es ist aus bereits besprochenen Gründen (S. 327) grundsätzlich abzulehnen, Zuckerkranken auch nur vorübergehend ohne Kohlenhydrate zu ernähren. Auch GRAF JOSLYN u. a. verzichten heute auf eine initiale Entlastung durch Hungern und allzu strenge Kost.

Die neuen Diäten sind sehr einfach. Auf die Akrobatik alter Ernährungssysteme kann verzichtet werden. Wir geben neben einer Standarddiät, die sich leicht für jeden Einzelfall modifizieren läßt, nur noch wenige Sonderdiäten, hauptsächlich bei dekompensierten Diabetikern zur Beseitigung hoher Glucosurien und Acidosen.

Der Arzt muß seinen Kranken die Diät selbst vorschreiben. Die diätetische Anordnung muß streng, soll aber nicht überspitzt sein. Das Benutzen einer Waage ist abgesehen von gelegentlichen Kontrollen, auch für die Kohlenhydrate nicht notwendig. Man muß sich darüber klar sein, daß der Kohlenhydratgehalt der einzelnen Nahrungsmittel, z. B. durch verschiedenen Feuchtigkeitsgehalt des Brotes, wechselnden Reifegrad des Obstes u. a., Schwankungen unterworfen ist. Auch Nährwerttabellen sind entbehrlich. Der beste Maßstab für die Verabfolgung der richtigen Calorienzahl ist das Körpergewicht. Die Zubereitung der Kost soll einfach und schon bei der Einstellung den Lebensbedingungen des Kranken angepaßt sein. Diätbücher mit vielen

oft schwerer als bei Stoffwechselgesunden. Fieberhafte Zustände können eine Heraussetzung der Nierenschwelle bedingen. Zur Beurteilung der Stoffwechsellaage und Überwachung der Therapie sind daher Blutzuckeruntersuchungen stets erforderlich.

Die Diabetesbehandlung bei Infekten besteht darin, Stoffwechselverschlechterungen abzufangen. Dazu können große Insulindosen nötig sein. Da Depotinsuline oft eine zu langsame Wirkung entfalten, muß auf häufigere Dosen Alt-Insulin im Sinne der „Stoßtherapie“ (S. 339) übergegangen werden. Die Diät muß besonders kohlenhydratreich und fettarm sein.

In seltenen Fällen kann ein Infekt zu einer Besserung bis zum vorübergehenden vollkommenen Schwinden des Diabetes führen. Das ist schon länger bei der Tuberkulose bekannt und tritt meistens dann auf, wenn eine leichtere Tuberkulose in eine schwere exsudative Form übergeht. Durch eine damit oft verbundene Appetitlosigkeit kann man die Stoffwechselbesserung allein nicht erklären. LUXENBO glaubte, daß im Gewebe Lungentuberkulöser insulinähnliche Stoffe gebildet wurden. Dagegen spricht, daß man auch bei anderen Prozessen, die mit eitrigen Einschmelzungen einhergehen, ähnliche Beobachtungen machen kann: bei Pneumonien, einschmelzenden Karbunkeln, zerfallenden Carcinomen, aber auch bei der Malaria. Wahrscheinlich kommt diese Wirkung über Leberschädigungen (s. Spontanhypoglykämie, S. 361), vielleicht auch als Folge von Umstimmungen der zentralen Regulationen zustande.

Die Tuberkulosemorbidity ist bei Zuckerkranken erhöht. Besonders gefährdet sind Jugendliche. Sie erkranken zwölfmal so oft an Lungentuberkulose wie Nichtzuckerkrankte (JOSLYN). Besondere Anfälligkeit besteht nach einem überwundenen diabetischen Coma. In 80% der Fälle geht der Diabetes der Tuberkulose um Jahre voraus. Bei dekompensiertem Stoffwechsel zeigt die Tuberkulose Neigung zu rascher Entwicklung exsudativer Herde, die schnell käsig nekrotisieren (BUCKHARDT). Sehr oft besteht eine Diskrepanz zwischen dem klinischen und dem Röntgenbefund, d. h. man findet ausgedehnte röntgenologische Veränderungen bei negativem oder geringem physikalischen Befund. Regelmäßige Röntgenuntersuchungen mit Anfertigung von Filmen sind deshalb nötig, ganz besonders gilt das für Kranke mit unklaren Stoffwechselverschlechterungen nach überstandenen Coma. Während die Lungentuberkulose sehr häufig ist, kommt die extrapulmonale Tuberkulose bei Zuckerkranken recht selten vor.

Die Prognose aller Formen der Tuberkulose hat sich beim Diabetiker wesentlich gebessert. Voraussetzung für einen Therapieerfolg ist die optimale Einregulierung der Stoffwechsellaage. Dabei gelten genau dieselben Grundsätze wie bei nichttuberkulösen Diabetikern. Eine Fettmast ist unter allen Umständen zu vermeiden. Im Anfang können sehr große Insulinmengen notwendig sein, bei febrilen Zuständen am besten in Form des Alt-Insulins. Die Stoffwechsellaage schwankt vor allem im Beginn oft beträchtlich. Bei guter Einstellung kann man durch tuberkulostatische Mittel und chirurgische Eingriffe dieselben guten Erfolge erzielen wie bei Stoffwechselgesunden (VIERTEL). Eine erfolgreiche Behandlung beider Leiden läßt sich am besten in Krankenhäusern resp. Heilstätten durchführen, in denen Gewähr für eine fachärztliche Versorgung sowohl der Tuberkulose als auch des Diabetes gegeben ist.

Die Lues spielt in der Pathogenese des Diabetes kaum noch eine Rolle. Früher glaubte man, daß die Zuckerkrankheit in seltenen Fällen primär durch eine Syphilis des Pankreas bedingt sein konnte. Wir selbst haben Fälle beobachtet, bei denen sich unter einer spezifischen Behandlung ein seit Jahren bestehender Diabetes restlos zurückbildete oder eine wesentliche Besserung der Stoffwechsellaage trat.

Kohlenhydrataustauschtabelle

Man kann die erlaubten Kohlenhydrate nach der sogenannten, *Weißbroteinheit* (WE) oder *Proteinheit* (BF) oder einfach nach Gramm berechnen

1 WE = 20 g Weißbrot = 12 g Kohlenhydrat (reine Stärke)
1 BF = 25 g Vollkornbrot = 12 g Kohlenhydrat (reine Stärke)

Diese Weißbrot und Proteinheiten haben sich, vor allem im Auslande nicht allgemein eingebürgert. Auch nach unserer Auffassung ist es einfacher den Kohlenhydratgehalt der Nahrungsmittel nach Gramm zu berechnen.

In der Tabelle 58 sind die wichtigsten kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel nach ihrem Kohlenhydratgehalt geordnet zusammengestellt. Sie macht es jedem Zuckerkranken möglich einen Austausch der einzelnen Kohlenhydrate untereinander vorzunehmen.

Tabelle 58 Austauschtable für die Kohlenhydrate

Je 20 g Kohlenhydrate (entsprechend 2 WE oder 2 BF) sind enthalten in	
50 g Vollkorn Graham	Kartoffel rot Pumpernickel
100 g Weißbrot Rundstück (Brötchen)	
30 g Weizen Roggenmehl	Weizen Buchweizen Hafer Gerstengrutze Reis Sago
Reismehl Graupen	
50 g Hülsenfrüchten (Bohnen Erbsen Linsen)	
125 g Kartoffeln (zwei hühnereigroße)	
200 g Äpfeln	Birnen schwarzen Johannisbeeren Kirschen Pfirsichen (mit Steinen)
400 g Apfelsinen	Mandarinen mit Schale Pflaumen mit Steinen reifen Stachelbeeren
500 g Erdbeeren	Brombeeren Aprikosen Quitten roten Johannisbeeren
600 g Heidelbeeren	Himbeeren
1000 g grünen Stachelbeeren	
0 5 l reinem ungesüßten Obstsaft (Apfel Erdbeeren Johannisbeeren Himbeeren)	
0 5 l Voll oder Magermilch	
0 65 l saurer oder Buttermilch	
0 5 l Naturwein (mit deklariertem Alkoholgehalt)	

Keine Bananen — keine Weintrauben!
Kein Bier — kein Sekt — keine Liköre!

In der Ernährung der Zuckerkranken finden in der Hauptsache Gemüse Obst, Brote und Mehle sowie Kartoffeln als Kohlenhydratquelle Verwendung. Außerdem sind Kohlenhydrate in Milch und manchen Genußmitteln enthalten.

Der Kohlenhydratgehalt der Gemüse muß nicht in die Diät eingerechnet werden. Hülsenfrüchte verbieten wir allerdings im allgemeinen (Sie fanden früher Verwendung im Rahmen der von Falra angegebenen Wehlfruchtstage). Besonders reich an gebundener Fructose ist die Erdartischöcke (Topinambur), die neuerdings stark propagiert wird. Neben ihrem Sättigungswert kommt den Gemüsen eine große Bedeutung zu, da sie reichliche Mengen an Vitaminen und Mineralstoffen enthalten. Zur Ernährung der Vitamine sollte ein Teil der Gemüse in roher Form geschabt als Rohkost als Salat mit wenig Essig und Öl oder Zitrone zubereitet als Sauerkraut usw. gegeben werden. Dosen, Trocken und Gefriergemüse sind erlaubt.

Wegen der günstigen Verwertung der Fructose und wegen des Vitaminreichtums sollten mindestens 50 g Kohlenhydrate täglich in Form von Obst gegeben werden. Es

der Präcomatosen bestehen mehr oder weniger starke Steigerungen des Reststickstoffes und Senkungen des Chloridspiegels als Ausdruck einer chloropriyen Situation. Die Auffassung, daß die Reststickstoffsteigerung Folge von Nierenschädigungen sei, ist heute wohl allgemein verlassen worden. Zweifellos spielen Störungen des Mineralstoffwechsels bei ihrem Zustandekommen eine entscheidende Rolle. Von MRYEN-BISCU ist gezeigt worden, daß als erstes Zeichen des beginnenden Comas eine Hypochlorämie auftreten kann. Die Chloridverarmung führt zu einer Vermehrung der harnpflichtigen Substanzen im Blut. Es kommt zum Krankheitsbild der Uramie durch Kochsalzmangel. Nach neueren Auffassungen ist bei diesen Störungen des Mineralstoffwechsels die Nebennierenrinde entscheidend beteiligt (S. 331).

Ein Coma kann sich ganz akut innerhalb von wenigen Stunden ohne jegliche Vorboten ausbilden. Meist entwickelt es sich allerdings im Laufe von etlichen Stunden bis zu einigen Tagen über verschiedene *Prodromalerscheinungen*, wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Muskelschwäche, Schläfrigkeit. Als auslösende Ursachen kommen in Frage ungewohnte körperliche Anstrengungen, psychische Erregungen, Infekte, intestinale Störungen, Gravidität und Menstruation. Häufig jedoch fehlen derart nachweisbare Faktoren, insbesondere dann, wenn die Erkrankung bei unsachgemäßer — fettreicher, kohlenhydratarmer — Ernährung, ohnehin zur Acidose neigt, oder wenn der Patient bei üblicher kohlenhydratreicher und fettarmer Ernährung aus irgend einem Grunde zu wenig Insulin spritzt. Letzten Endes handelt es sich beim diabetischen Coma stets um eine extreme Insulinmangelsituation.

Die *Prognose* des Comas wird bestimmt durch die Intensität und Dauer der Intoxikation. Bei frühzeitig einsetzender Behandlung kommt es zu voller Rückbildung aller Erscheinungen; dagegen können bei massiven und langdauernden toxischen Zuständen irreparable Schäden an lebenswichtigen Organen entstehen, die zuweilen noch nach Überwindung der Acidose zum Tode führen können. Hier spielen vor allem schwere Kreislaufstörungen und Nierenschäden eine verhängnisvolle Rolle.

Das klassische Bild des diabetischen Comas ist zuerst von KUSSMAUL beschrieben worden. Man hat versucht, das typische Coma dyspnoicum gegen ein Coma cardiovasculare und ein Coma renale abzugrenzen; jedoch greifen die klinischen Erscheinungsformen in der Regel ineinander. Die Kreislaufschädigung ist beim asthenischen, jugendlichen Diabetiker häufig besonders schwer (cardiovasculares Bild); jedoch findet sich gerade bei diesen Patienten auch am ausgeprägtesten die übrige klinische Symptomatologie des Comas: Schwere Bewußtseinsstörung, *große Saureatmung* mit pausenlosen vertieften und verlangsamten Atemzügen, obständlicher Acetongeruch der Ausatemungsluft, ausgeprägte allgemeine Exsikkose. Ein Teilsymptom der Austrocknung ist die Hypotonie der Bulbi: die Augäpfel sind weich und tief in die Orbita zurückgefallen. Der Blutzucker ist beträchtlich erhöht, meist auf Werte zwischen 400 und 800 mg%. Die Zuckerausscheidung im Harn ist infolge einer Erhöhung der Nierenschwelle oft niedrig; in seltenen Fällen fehlt sie vollkommen. Auch die Ausscheidung der Ketonkörper, deren Vermehrung im Blut für das Coma pathognomonisch ist, kann aus gleicher Ursache gehemmt sein. Die daraus sich ergebende Anhäufung im Blut und in den Geweben bestimmt weitgehend die Prognose des Comas. Die *Alkalireserve* des Plasmas ist stark erniedrigt, die harnpflichtigen Substanzen im Blut sind vermehrt. Im EKG findet man bei schweren Acidosen — nach neueren Auffassungen als Ausdruck einer Kaliumverarmung des Myocards — Senkungen der ST-Strecke, verlängerte QT-Zeiten, Abflachungen der Nachschwingungen, teilweise auch negative T-Zacken (S. 331). Zentral ausgelaste Leucocytosen, le

Genußmittel - Eiweißminimum

die Kranken unnötigen Gefahren auszusetzen. Besonders abzulehnen ist der Genuß von Diabetikerlikören.

Früher erlaubten wir naturreine Mosel-, Rhein- und Bordeauxweine unter Berechnung des Kohlenhydratgehaltes in Mengen von 0,25–0,5 l. Bedauerlicherweise ist aber heute ihr Zuckergehalt im allgemeinen sehr viel höher, da bei der Weinbereitung die Gärungsprozesse früher „abgestoppt“ werden, um einer allgemeinen Geschmacksrichtung nach süßeren Weinen Rechnung zu tragen. Die Bezeichnung „naturreiner Wein“ bietet keine Gewähr mehr, daß er auch kohlenhydratarm ist. Es gibt einige Weinfirmen, die aus diesem Grunde für Zuckerkrankes voll ausgegorene Weine mit zuverlässig deklariertem Kohlenhydratgehalt herstellen. Gegen ihre Verwendung in den oben angegebenen Mengen bestehen keine Bedenken.

Statthaft sind kleinere Mengen Trinkbranntwein, Kognak, Rum und Whisky. Deutlich von manchen Firmen angepriesenen „Diabetikerweinbrände“ unterscheiden sich von den gewöhnlichen Sorten nur durch ihren höheren Preis.

An Gewürzen kann man Essig, Senf und Maggiwürze geben. Für die Kochsalzschränkung bestehen keine anderen Indikationen als beim Nichtzuckerkranken. Jugendliche Diabetiker dürfen nicht über längere Zeit salzarm ernährt werden (S. 33b). Kaffee, Tee, auch Ersatzkaffee und deutsche Tees, sowie Kakao sind erlaubt. Diabetikerschokoladen sollte man aus denselben Gründen wie Diabetikerbier und -sekt nach Möglichkeit vermeiden.

Coca Cola ist wegen seines hohen Zuckergehaltes verboten.

Mineralwassern wird oft eine günstige Wirkung auf die Stoffwechsellaage zugesprochen (S. 356). Wenn diese überhaupt vorhanden ist, wird sie überschätzt.

Von den erlaubten Fetten (S. 330) geben wir die Hälfte in Form von Butter oder Margarine, die andere Hälfte als tierisches Fett oder Öl. Es ist kochentechnisch nicht einfach, Speisen mit dem Fettminimum von 40 g pro Tag herzustellen, da man auch das „versteckte Fett“ in Fleisch, Fisch, den angerichteten Gemüsen u. a. mit berücksichtigen muß.

Man sollte, um Substanzverluste zu vermeiden, ein Eiweißminimum von 60 g nicht unterschreiten. Dabei müssen 50–60 g wegen des besonders hohen Gehaltes an essentiellen Aminosäuren in Form von tierischem Eiweiß gegeben werden. Man kann bei der Berechnung des Eiweißes folgende Zahlen zugrunde legen: 50 g Fleisch entsprechen 10 g, 1 Ei 6 g und 50 g Käse ebenfalls 6 g Eiweiß. Für den Zuckerkranken kommen nur mageres Fleisch, magerer Fisch und magerer Käse in Frage. In Gaststätten empfiehlt es sich, Fleisch vom Grill zu verlangen, da dieses ohne wesentlichen Fettzusatz hergestellt wird. Leber und Blutwurst sind, falls sie nicht in großen Mengen genossen werden, erlaubt. Besonders zu empfehlen sind fettarme Käsesorten (und Quark), deren Kohlenhydratgehalt man vernachlässigen kann. Älteren Zuckerkranken sollte man nicht mehr als ein bis zwei Eier täglich erlauben.

Sonderdiäten

Bei gewissen Komplikationen, so z. B. bei fieberhaften Infekten, die mit Appetitlosigkeit oder Dyspepsien einhergehen, kann es, um das Auftreten von Acidosen und hypoglykämischen Schocks zu verhüten, gelegentlich notwendig werden, auch reine Kohlenhydrate wie Dextropur und Fruchtzucker in größeren Mengen oder sonst verbotene zuckerhaltige Nahrungsmittel wie Honig, leicht verdauliche Gebäcke

Bevor das Insulin zur Behandlung des Diabetes mellitus zur Verfügung stand war jedes therapeutische Handeln darauf gerichtet die Zufuhr von Kohlenhydraten weitgehend einzuschränken. Um den notwendigen Calorienbedarf zu decken mußten zwangsläufig große Fettmengen zugeführt werden (PETRÉN Hungerkuren nach ALLEN). Diesen Diäten kommt heute nur noch historisches Interesse zu. Aus verständlichen Gründen hielt man auch nach der Einführung des Insulins noch im Prinzip an diesen altüberbrachten Diätsystemen fest obwohl ADLERSBERG und PONGES bereits 1926 erstmalig gezeigt hatten daß eine fettarme und eiweißreiche Kost für den Zuckerkranken zweckmäßig zumindest aber unschädlich ist auch von NOORDEN hatte schon ähnliche Vermutungen geäußert. Erst nach den Erfahrungen der Hungerjahre 1943 bis 1949 hat sich die schon früher von einzelnen Klinikern (BERTRAM KATZSCH RABINOWITSCH u. a.) geübte Ernährung mit kohlenhydratreichen und fettarmen Diäten die weitgehend der Ernährung gesunder Menschen angepaßt ist langsam durchgesetzt. Zu ihr haben sich in den letzten Jahren die meisten Diabetesch Kliniker bekannt (DUNCAN GRAYZEL und WARSHALL STEIGERWALD u. a.). Es gibt aber immer noch Autoren die sich den neuen Erkenntnissen verschließen. In Deutschland hat sich vor allem GRAFE zum Verfechter der fettreichen Ernährung gemacht. Er bezeichnet noch heute die neuzeitliche Diätbehandlung des Diabetes als eine Modestromung.

Den unterschiedlichen Auffassungen über die zweckmäßigste Diätbehandlung der Zuckerkranken liegen nicht zuletzt auch verschiedenartige Ansichten über die optimale Einregulierung des Stoffwechsellniveaus zugrunde. Früher hielt man es für notwendig den diabetischen Stoffwechsel durch Diät und Insulinbehandlung dem eines stoffwechselgesunden Menschen anzugleichen d. h. ein normales Blutzuckerniveau und Zuckerfreiheit des Harns zu erzielen. GRAFE JOSLIN BURGER SHERILL u. a. halten an dieser Forderung auch heute noch fest. BURGER behauptet daß bei Bestehenbleiben einer Postglucosurie auch andere pathologische Stoffwechselprodukte — unter anderem unbekannte vasotrope Stoffe — im Organismus vorhanden sein mußten (S. 309).

Glucosurie und Blutzuckernormalisierung lassen sich jedoch trotz Insulinanwendung — wenn überhaupt — nur bei relativ geringer Kohlenhydratzufuhr erzwingen. Bei dieser Einstellung auf fettreiche kohlenhydratarme Diäten spielt der Begriff der Kohlenhydrattoleranz eine Rolle. Es wird darunter diejenige Kohlenhydratmenge verstanden die der Organismus ohne Auftreten einer Glucosurie noch verwerten kann.

Als Idealziel der Einstellung eines Diabetikers muß man eine in Bezug auf die Calorienverteilung normale Kost fordern. Durch gleichmäßige Verteilung der Nahrungsmittel unter Insulinschutz sollte angestrebt werden daß der Blutzucker sich im Normalbereich bewegt und daß Glucosurien nicht auftreten. Dieses Ziel ist aber eine Utopie da jede praktische Insulintherapie mehr oder weniger unphysiologisch bleiben muß. Neuerdings erreicht man es bei einer Anzahl von Fällen mit Gegenregulationsdiabetes durch eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffderivaten (S. 352) durch welche nach unseren bisherigen Vorstellungen das Eigeninsulin wieder voll zur Wirkung kommt.

Es kann nicht mehr bestritten werden daß fettreiche und kohlenhydratarme Diäten die stete Gefahr von Acidosen in sich bergen und dadurch zu einer Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit führen und daß eine gewaltsame Blutzuckernormalisierung durch Insulin nur mit der dauernden Gefahr hypo-

Insulinbehandlung

Der modernen Ernährungsbehandlung mußte die Insulintherapie angepaßt werden. Neue Insulinarten waren notwendig, um die größeren Kohlenhydratmengen zur Verwertung zu bringen. Für den Arzt ist die Insulinbehandlung sehr viel komplizierter geworden. Den Kranken hat sie so große Vorteile gebracht, daß heute niemand mehr an der Stoffwechselkrankheit als solcher sterben sollte.

Erst 32 Jahre nach der Entdeckung des Pankreasdiabetes durch von MERING und MINAOWSKI wurde Insulin in wirksamer Form von BANTING und BEST durch Extraktion tierischer Bauchspeicheldrüsen mit salzsaurem Alkohol dargestellt. Die Entdeckung erfolgte so spät, da es zunächst nicht gelang, das Hormon von den im Pankreas gleichzeitig vorhandenen Fermenten zu trennen. Vor BANTING und BEST hatte bereits ZUELZER 1905 ein Insulin in Händen gehabt, dessen therapeutische Verwendbarkeit aber damals an den noch unbekannten toxischen Erscheinungen des Insulinschocks scheiterte.

Der Wirkungsmechanismus des Insulins ist auf Seite 242 ausführlich geschildert.

Komitees der einzelnen Länder

Bei der Insulinbehandlung darf keinesfalls nach Schema verfahren werden. Mit einer einzigen Injektion am Tage auszukommen sollte nur dann versucht werden, wenn es ohne stärkere Stoffwechselschwankungen möglich ist. Jeder Zuckerkrankte muß nach persönlicher Unterweisung durch den Arzt lernen, sich die Injektion selbst zu geben. Es sollten nur Insulinspritzen verwendet werden, deren Gradverwässerung auf 40 E pro cm^3 eingestellt ist. Geeigneter als die eigentlichen „Insulinspritzen“ sind einfache Recordspritzen mit einer Einteilung in 10 Teilstriche. Jeder Teilstrich entspricht dann bei den deutschen Präparaten 4 E. Im Ausland gibt es außerdem Insuline mit 20 E und 80 E pro cm^3 . Das kann leicht zu Verwechslungen führen. Bezüglich der Sterilisation von Insulinspritzen genügt zur Verhütung von Infektionen eine Konservierung in 70–75% Alkohol, da die Spritzen stets für den gleichen Kranken und die gleiche Arznei verwendet werden.

Das Insulin ist nur bei parenteraler Zufuhr wirksam. Alle Versuche, es peroral zu verabfolgen, sind gescheitert (S. 337).

Angesichts der Verbesserung der Insulinpräparate und der Angleichung der Ernährung an die Stoffwechselgesunder entschließt man sich heute leichter zu einer Insulinbehandlung als früher. Nach den Angaben der Literatur sind etwa 50–60% der Diabetiker insulinbedürftig. JOSLIN gibt 85% an. Auch wir behandeln etwa 85% unserer Zuckerkranken mit Insulin, einen Teil davon aber nur vorübergehend.

Absolute Indikationen der Insulinbehandlung sind das Coma und Praecomata diabeticum sämtliche Komplikationen des Diabetes, sobald sie zu Stoffwechselverschlech-

Energielosigkeit und Depressionen. Beschwerden, die bei höheren Blutzuckerwerten wieder schwinden. Eine kohlenhydratreiche Ernährung verhindert Acidosen; ungenügendes Kohlenhydratangebot ist eine der häufigsten Ursachen für das Auftreten comatoser Zustände. Hypoglykämische Schocks lassen sich am sichersten durch eine kohlenhydratreiche Ernährung vermeiden. Es gibt jedoch eine obere Grenze, über die die Kohlenhydratzufuhr beim Diabetiker nicht hinausgehen darf, auch wenn Insulin gegeben wird. Diese Grenze liegt bei 350 g (in Ausnahmefällen bei 400 g) Kohlenhydraten pro Tag.

Es muß immer wieder betont werden, daß eine Verwilderung des Stoffwechsels unter allen Umständen zu vermeiden ist. Aus diesem Grunde ist die freie Kost energisch abzulehnen. Freie Kost geht stets mit starken Blutzuckerschwankungen einher. Dadurch wird das Inselorgan belastet und dem Auftreten latenter Acidosen Vorschub geleistet. Es ist wahrscheinlich, daß die freie Diät die Entwicklung der Spätkomplikationen begünstigt (S. 309). Auch beim kindlichen Diabetes ist sie deshalb abzulehnen.

Gleichzeitig mit einer Vermehrung der Kohlenhydratzufuhr ist der Verzehr der Fette weitgehend einzuschränken. Die Fette begünstigen vermutlich das Auftreten der Arteriosklerose mit all ihren Folgen (S. 306) und die Manifestation des Diabetes (S. 296). In den Hungerjahren wurden nur selten Acidosen und Coma beobachtet. Nach nur geringer Erhöhung des Fettverzehrs nach der Nahrungsreform traten diese Komplikationen schlagartig wieder auf. Acidosen bedingen Insulinresistenz. Das Fett setzt das Glucoseäquivalent des Insulins herab. In den Vorkriegszeiten mit extremer Fettarmut und zum Teil sehr großen Kohlenhydratzufuhren waren die benötigten Insulinmengen eher niedriger als in Zeiten normaler Ernährung (HEINZEL).

Bei kohlenhydratreicher Ernährung gibt es keine eiweißempfindlichen Diabetiker. Die tägliche Eiweißmenge darf und soll deshalb dem Bedarf angepaßt werden. Nicht für den Baustoffwechsel benötigtes Eiweiß verfällt teilweise der Glykoneogenese (S. 234). Bei den Spätkomplikationen von seiten des Kapillarsystems und beim kindlichen Diabetes müssen größere Mengen von Eiweiß gegeben werden, um der Hypoproteinämie entgegenzuwirken und um genügend Aufbaumaterial zur Verfügung zu stellen.

Zur Sicherstellung der Regulationen ist für die Zufuhr ausreichender Mengen Vitamine zu sorgen. Die Vitamine des B-Komplexes dirigieren als Bausteine der Coenzyme den normalen Ablauf des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels (Abb. 41, S. 150). Mit steigender Kohlenhydratzufuhr steigt vielleicht auch der Bedarf an B-Vitaminen. Ihr Mangel führt zur Insulinresistenz, Neuritis diabetica und zur Ariboflavinose. Das Vitamin C soll an der Synthese der Nebennierenrindenhormone beteiligt sein.

Neben den Vitaminen müssen genügende Mengen von Mineralstoffen zugeführt werden. Für die Phosphorylierungen ist Magnesium für bestimmte Umsetzungen im Eiweißstoffwechsel Mangan notwendig. Einige Metalle sind fest in Fermente eingebaut (Zink, Eisen). Zink ist außerdem ein Bestandteil des Insulins. Nur bei ausreichender Kochsalzzufuhr sind Zuckerresorption und Insulinwirkung sichergestellt.

Das Alt-Insulin ist dann indiziert, wenn es auf eine schnelle Wirkung ankommt im Coma, bei Komplikationen aller Art, bei Operationen, unter der Geburt u. a. Bei Neuerkrankten beginnen wir die Einstellung fast stets mit Alt-Insulin, um erst später auf langsamer wirkende Insuline überzugehen.

Zur Festsetzung der zu verabfolgenden Insulinmenge richten wir uns orientierend nach der Zuckerausscheidung im Harn und legen das sogenannte „Glucoseäquivalent des Insulins“ zugrunde. Wir verstehen darunter die Menge Traubenzucker, die von einer Einheit Insulin zur Verwertung gebracht wird. Das Glucoseäquivalent ist keine konstante Größe. Es ist hoch beim Insulinmangel — niedrig beim Gegenregulationsdiabetes. Je höher der Blutzucker, desto größer das Glucoseäquivalent. Es steigt mit zunehmender Kohlenhydratzufuhr und sinkt bei fettreicher Ernährung. Besonders groß ist es bei nächtlichen Insulingaben. Zur Berechnung der erforderlichen Insulinmengen legen wir ein mittleres Glucoseäquivalent zugrunde: 1 E Insulin bringt durchschnittlich 2 g Traubenzucker zur Verwertung.

Scheidet z. B. ein Zuckerkranker 70 g Zucker aus, so versuchen wir, 60 g nutzbar zu machen und beginnen die Einstellung mit 30 E Alt-Insulin, die wir zunächst auf drei vor den Hauptmahlzeiten zu gebende Einzeldosen (3mal 10 E) verteilen.

Bei sehr starken Glucosurien setzen wir ein höheres Glucoseäquivalent ein, um Insulinüberdosierungen zu vermeiden. 3 g bei Zuckerausscheidungen von mehr als 120 g, beträgt die Ausscheidung mehr als 200 g, so wird ein Äquivalent von 4 g gewählt.

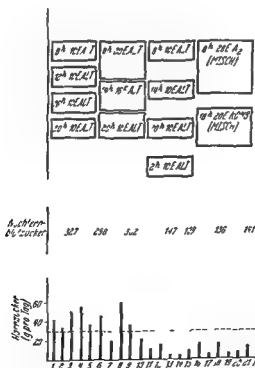


Abb. 66 Einstellung eines Diabeteskranken mit Alt-Insulin. Starke Verringerung der Glucoseausscheidung bei nächtlicher Insulinzufuhr.

Hundert von Rezepten sind überflüssig. Der Zuckerkrankte soll möglichst mit natürlichen Nährstoffen ernährt werden. Sogenannte Diabetikernahrungsmittel sind meist minderwertig und teuer. Bei der Einstellung sind von vornherein die Gewohnheiten des täglichen Lebens wie Verteilung der Mahlzeiten, körperliche Belastungen und anderes zu berücksichtigen.

Standarddiät

Es empfiehlt sich, die Einstellung sofort mit der Standarddiät zu beginnen, falls nötig unter Insulinschutz. Unsere Standarddiät enthält 250 g Kohlenhydrate, 70 g Fett und 80 g Eiweiß = 2000 Calorien. Aus Tabelle 57 ist das wichtigste Grundprinzip. Beschränkung der Fette und gleichmäßige Verteilung der erlaubten Kohlenhydrate ersichtlich.

Tabelle 57 Plan einer Standarddiät für Zuckerkrankte

(250 g Kohlenhydrate — 70 g Fett — 80 g Eiweiß = 2000 Calorien)
Morgens 150 g Vollkornbrot — 20 g Butter oder Margarine — magerer Aufschnitt oder Käse — Kaffee oder Tee — wenig Milch
Vormittags 250 g Apfel oder anderes Obst
Mittags Fleischbrühe — mageres Fleisch oder magerer Fisch — 20 g Fett — Gemüse — Salate — 125 g Kartoffeln — 125 g Apfel oder anderes Obst
Nachmittags 50 g Vollkornbrot — 10 g Butter oder Margarine — Kaffee oder Tee — wenig Milch
Abends magerer Aufschnitt oder Fisch oder Käse — 10 g Fett — Gemüse — Salate — 125 g Kartoffeln — 100 g Vollkornbrot — 10 g Butter oder Margarine
Später 125 g Apfel oder anderes Obst oder $\frac{1}{4}$ Liter Obstsaft

Die Nebenmahlzeiten werden am besten in Form von Obst gegeben. Kohlenhydratreiche und fettarme Diäten finden auch bei langdauernden Komplikationen Anwendung. Selbst bei tuberkulösen Diabetikern ist eine Fettmast (S. 323) zu vermeiden.

Von den Kohlenhydraten sind reiner Zucker, Süßigkeiten aller Art, auch Honig (60% Zucker) und Dextropur verboten. Sie werden schnell resorbiert und verursachen unerwünschte Schwankungen des Blutzuckerspiegels. Medikamente dürfen nur ohne zuckerhaltige Geschmackskorrigentien oder Glasurungen gegeben werden.

Mit Süßstoffen sollte man im allgemeinen zurückhaltend sein, um die Diabetiker nicht an den Geschmack zu gewöhnen. Erlaubt sind Saccharin, Sukrinetten, Dulcin (Rezept: Dulcin 10, Spiritus ad 300 D.S. tropfenweise zum Süßen der Speisen).

Als Süßungsmittel, die neben der Süßkraft noch einen gewissen Nährwert besitzen, kommen in erster Linie der Fruchtzucker und das Sionon in Frage. Die erlaubten Mengen (30–50 g) richten sich nach der Schwere der Zuckerkrankheit und der Verträglichkeit von seiten des Verdauungsapparates. Bei schweren Fällen sieht man bei Verwendung von Fructose oft Toleranzverschlechterungen, die man aber durch Aufteilung in mehrere Einzeldosen über den Tag vermeiden kann. Kohlenhydratabkömmlinge wie Pentosen, Carameltzucker, Galactose, Dioxyceton (Orantin) sind unerwünscht.

Die *Nachtinjektionen*, die wir früher oft verwandten und die wegen ihrer guten Erfolge von den Kranken gerne in Kauf genommen wurden, sind durch die Entdeckung der Verzögerungsinsuline keineswegs überflüssig geworden. Wir machen von ihnen Gebrauch bei der Neueinstellung unserer mittelschweren und schweren Diabetiker, im Rahmen der Comabehandlung und bei der von uns als „Stoßtherapie“ bezeichneten Behandlung acidotischer Zustände.

Die „*Stoßtherapie*“ verwenden wir kurzfristig bei Zuckerkranken mit beträchtlichen Acidosen und bei Patienten, deren Stoffwechsel auf andere Weise nicht ins Gleichgewicht gebracht werden kann. Sie besteht darin, daß wir je nach Art und Schwere des Falles über Tag und Nacht zwei bis drei bis vierstündlich 8 oder 10 E Alt Insulin injizieren (Abb. 67 und 69). Damit erreichen wir in jedem Falle eine Beseitigung der Acidose und eine Senkung und Nivellierung des Blutzuckerlaufs. Die Stoßtherapie wird so lange durchgeführt (zwei bis sechs Tage), bis wir die Stoffwechsellage beherrschen. Anschließend ziehen wir die häufigeren kleinen Dosen zu mehreren größeren zusammen: z. B. statt 5 mal 10 E Alt Insulin in Abständen von drei Stunden, 24 E morgens, 20 E mittags, 16 E abends und 8 E nachts um 2 Uhr. Später erfolgt dann Umstellung auf Depot- oder Mischinsuline.

Depotinsuline

Die Idee der Depotinsuline hat uns schon 1925 beschäftigt. Wir beobachteten damals bei der Mischung von Insulin mit Eiweißkörpern eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung. Sie blieb aus, wenn man Insulin und Eiweiß getrennt spritzte. Daraus schlossen wir, daß die Wirkungsänderung auf einer verlangsamten Resorption des Insulins durch das Eiweiß beruhen mußte. Schon damals war uns klar, daß die Art der Resorptionsverzögerer eine wesentliche Rolle spielen mußte. Leider haben wir diese Probleme nicht weiter verfolgt. Erst elf Jahre später ist es HAGEDORN gelungen, praktisch wirksame Verzögerungs- oder Depotinsuline darzustellen.

Das Wesen der Depotinsuline besteht in ihrer protrahierten Wirkung, die man dadurch erreicht, daß Alt Insulin in Stoffe aufgenommen wird, aus denen es lang anmer resorbiert wird. Ein Beispiel für die verschiedene Wirkung der gleichen Dosis Alt- und Depotinsulin zeigt Abbildung 68.

Als *Resorptionsverzögerer des Insulins* kommen heute verschiedene Stoffe zur Anwendung.

Protamin Zink ist ein Eiweißkörper aus dem Sperma von Salmarien (Hagedorn) verstärkt durch den Zusatz kleiner Mengen Zink. Das Protamin Zink Insulin hat eine lang anhaltende Verzögerungswirkung (maximale Blutzuckersenkung nach 12–14 Stunden).

Eine Modifikation des Protamin Zink Insulins liegt im klar gelösten „*Depot Insulin Horm*“ vor. Es wirkt anfangs schneller und später protrahierter als gewöhnliches Protamin Zink Insulin, so daß es bei manchen Fällen gelingt, mit einer Injektion innerhalb von 24 Stunden auszukommen.

Surfen bildet mit Insulin ein eiweißfreies, schwer lösliches Salz einer bis Chinolin-Verbindung (Dorzbach). Das Surfen Insulin wurde von Ueber in die Therapie eingeführt. Es ist das bei uns heute meist verwandte „Depotinsulin“, „Hoechst-Klar“. Die

darf ausgereift aber nicht überreif sein. Verboten sind getrocknetes Obst (Datteln, Feigen u. a.), Süßkirschen, Bananen, Weintrauben und voll ausgereifte Birnen. Zitronen, Pampelmusen, Kurbis und Rhabarberstengel müssen nicht berechnet werden. Bei Nüssen ist der Fettgehalt zu berücksichtigen. Am besten wird das Obst roh genossen. Die Verträglichkeit der einzelnen Obstsorten kann verschieden sein und muß von Fall zu Fall ermittelt werden. Es empfiehlt sich in Jahreszeiten mit reichlichem Obstanfall während des Tages verschiedene Sorten zu essen (z. B. nicht allein Apfel sondern statt dessen eine äquivalente Menge Apfel, Birnen und Pflaumen). Zu Kompott sollen möglichst keine ganz reifen Früchte verwendet werden. Im Rahmen der erlaubten Obstmengen kann man mittels Gelatine, Eigelb und Eierschaum unter Verwendung von Fructose, Sionon und Dulcin Nachspeisen herstellen. Unberechnet kann man dazu Zitronen, Quark und Koffee verwenden. Marmeladen dürfen in kleinen Mengen nur gegeben werden, wenn sichergestellt ist, daß sie nicht mit Zucker gesüßt sind. Dasselbe gilt für Obstsaft.

Über den durchschnittlichen Kohlenhydratgehalt der einzelnen Obstsorten unterrichtet die Austauschtablelle (S. 332).

Wegen des Gehaltes an Vitaminen (vor allem B₁) ist unter den Broten das Vollkornbrot zu bevorzugen. Spezialbrote und gebacke einschließlich des Grahambrotes sind entbehrlich. Sehr oft werden Diabetiker durch solche Brote zu Diatfehlern veranlaßt, da sie glauben beliebige Mengen essen zu dürfen. Sehr empfehlenswert ist das Knackebrot in Form des kohlenhydratarmeren, sehr schmackhaften Diaknackebrot. Bei empfindlichem Magen kann Weißbrot in entsprechend geringeren Mengen genommen werden (Tab. 58). Das Sojabrot, das sehr kohlenhydratarm ist, hat sich wegen seines schlechten Geschmacks nicht eingeführt. Gelegentlich verwendet man Sojamehl als Zusatz zu anderen Broten. Statt des Brotes können verschiedene Mehle, Nahrungsmittel und Reis in entsprechenden Mengen, zum Beispiel als Breie zum ersten Frühstück, gegeben werden. Haferflocken sind bei vielen Zuckerkranken sehr beliebt. Die antiketogene Wirkung der Haferstage (S. 335) beruht auf dem Prinzip der einseitigen Kohlenhydratnahrung. Im Rahmen der Gesamternährung kommen dem Hafer keine anderen Wirkungen zu als den übrigen Getreidekohlenhydraten.

Die Kartoffel ist der wichtigste Träger des Vitamins C, relativ reich an hochwertigen Eiweißstoffen und an Kalium und außerdem billig.

Milch und Milchprodukte sind ebenfalls nur im Rahmen ihres Kohlenhydratgehaltes erlaubt (Tab. 58). In kleineren Mengen darf man Milch im Verlaufe des Tages uneingerechnet zu Kaffee, Tee oder zum Kochen benutzen. Bei der Sahne muß der Fettgehalt berücksichtigt werden. Ungezuckerte, kondensierte Milch ist erlaubt. Der Kohlenhydratgehalt des Käses braucht nicht berücksichtigt zu werden, wohl aber sein Fettgehalt. Ganz besonders zu empfehlen ist der unbeschränkte Genuß von Quark.

Ein heikles Kapitel ist das Alkoholproblem. In kleinen Mengen wird Alkohol vollkommen verbrannt und entfaltet dadurch eine antiketogene Wirkung. Im Uebermaß genossen führt er zu Stoffwechselentgleisungen und Leberschäden. Verboten sind Bier, Sekt und gesüßte Spirituosen. Nämlich werden Diabetiker Bier und Diabetiker Sekt empfohlen. Es muß zugegeben werden, daß ihr Kohlenhydratgehalt niedrig ist. Wenn wir trotzdem gegen ihre Verwendung Bedenken tragen, so sind diese grundsätzlicher Natur. Haben sich Zuckerkranken einmal an den Genuß von Diabetikerbier und Sekt gewöhnt, so besteht die Gefahr, daß sie gelegentlich auch andere Sorten trinken, die toleranzverschlechternd wirken. Die nezeitliche Diät der Diabetiker ist so großzügig, daß man alles vermeiden sollte, um

Die *Nachtinjektionen* die wir früher oft verwandten und die wegen ihrer guten Erfolge von den Kranken gerne in Kauf genommen wurden sind durch die Entdeckung der Verzögerungsinsuline keineswegs überflüssig geworden. Wir machen von ihnen Gebrauch bei der Neuemstellung unserer mittelschweren und schweren Diabetiker im Rahmen der Comabehandlung und bei der von uns als „Stoßtherapie“ bezeichneten Behandlung acidotischer Zustände.

Die „Stoßtherapie“ verwenden wir kurzfristig bei Zuckerkranken mit beträchtlicher Acidosen und bei Patienten deren Stoffwechsel auf andere Weise nicht ins Gleichgewicht gebracht werden kann. Sie besteht darin, daß wir je nach Art und Schwere des Falles über Tag und Nacht zwei bis drei bis viermal täglich 8 oder 10 E Alt Insulin injizieren (Abb. 67 und 69). Damit erreichen wir in jedem Falle eine Beseitigung der Acidose und eine Senkung und Nivellierung des Blutzuckerverlaufs. Die Stoßtherapie wird so lange durchgeführt (zwei bis sechs Tage) bis wir die Stoffwechsellage beherrschen. Anschließend ziehen wir die häufigeren kleinen Dosen zu mehreren größeren zusammen: z. B. statt 8 mal 10 E Alt Insulin in Abständen von drei Stunden, 24 E morgens, 20 E mittags, 16 E abends und 8 E nachts um 2 Uhr. Später erfolgt dann Umstellung auf Depot- oder Mischinsuline.

Depotinsuline

Die Idee der Depotinsuline hat uns schon 1925 beschäftigt. Wir beobachteten damals bei der Mischung von Insulin mit Eiweißkörpern eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung. Sie blieb aus, wenn man Insulin und Eiweiß getrennt spritzte. Daraus schlossen wir, daß die Wirkungsverlängerung auf einer verlangsamten Resorption des Insulins durch das Eiweiß beruhen mußte. Schon damals war uns klar, daß die Art der Resorptionsverzögerer eine wesentliche Rolle spielen mußte. Leider haben wir diese Probleme nicht weiter verfolgt. Erst elf Jahre später ist es HAGEDORN gelungen, praktisch wirksame Verzögerungs- oder Depotinsuline darzustellen.

Das Wesen der Depotinsuline besteht in ihrer protrahierten Wirkung, die man dadurch erreicht, daß Alt Insulin in Stoffe aufgenommen wird, aus denen es langsamer resorbiert wird. Ein Beispiel für die verschiedene Wirkung der gleichen Dosis Alt- und Depotinsulin zeigt Abbildung 69.

Als *Resorptionsverzögerer des Insulins* kommen heute verschiedene Stoffe zur Anwendung.

Protamin Zink ist ein Eiweißkörper aus dem Spermium von Salmarten (Hagedorn) verstärkt durch den Zusatz kleiner Mengen Zink. Das Protamin Zink Insulin hat eine lang anhaltende Verzögerungswirkung (maximale Blutzuckersenkung nach 12—14 Stunden).

Eine Modifikation des Protamin Zink Insulins liegt im klar gelösten „Depot Insulin Horm“ vor. Es wirkt anfangs schneller und später protrahierter als gewöhnliches Protamin Zink Insulin, so daß es bei manchen Fällen gelingt, mit einer Injektion innerhalb von 24 Stunden auszukommen.

Surfen bildet mit Insulin ein eiweißreiches, schwer lösliches Salz einer bis Chinolin-Verbindung (Dornbach). Das Surfen Insulin wurde von UMBER in die Therapie eingeführt. Es ist das bei uns heute meist verwandte Depotinsulin. Hoechst-Klar. Die

(Zwieback Leibniz Kekse u. a.) zu geben. Wegen ihrer schnellen Resorbierbarkeit sollte man nicht mehr als die Hälfte der in der Standarddiät erlaubten Kohlenhydratmengen unter besonderer Berücksichtigung einer gleichmäßigen Verteilung zuführen. 25 g Kohlenhydrate sind enthalten in 30 g Zwieback, 30 g Honig und 30 g Leibniz Kekse.

Rohkost und vegetarische Ernährung kann man aus denselben Indikationen wie bei stoffwechselgesunden Menschen als vorübergehende Heildiät (über Wochen oder höchstens einige Monate) auch bei Zuckerkranken anwenden. Langdauernde Verabfolgung kann wegen des Fehlens biologisch hochwertigen Eiweißes das Auftreten der Spätkomplikationen begünstigen (S. 309). Bei jugendlichen Zuckerkranken kann der Mangel an Kochsalz zu Insulinresistenz (S. 346) führen.

KEMPNER empfiehlt die von ihm für die Behandlung von Arteriosklerose und Hochdruck inaugurierte *Reisdiät* auch für Zuckerkranken. Er beobachtete nicht nur einen günstigen Einfluß auf die Gefäßkomplikationen, sondern gleichzeitig ein Absinken des Blutzuckers und des Insulinbedarfs.

Bei acidotischen Diabetikern sind die *antiketogenen Diäten* unentbehrlich. Sie beruhen auf der von von NOORDEN zuerst gemachten Beobachtung, daß es bei der Verabfolgung reiner Kohlenhydrate nach anfänglichem Anstieg des Blutzuckers meist schnell zur Beseitigung der Acidose und Besserung der Stoffwechsellage kommt.

Als antiketogene Diäten kommen in erster Linie die von von NOORDEN eingeführten *Haferstage* oder besser noch *Hafer-Obst-Tage* in Frage. Von den *Faltaschen-Mehlfruchtstagen* wird nur noch selten Gebrauch gemacht.

Die *Haferdiät* muß möglichst fettarm sein. Man gibt in fünf bis sechs Einzelportionen über den Tag verteilt 150–200 g Hafergrütze in Suppen- oder Breiform, seltener in Form von Hafergebreck. Zur Verbesserung des Geschmacks kann man Zitronen, Gurken, Tomaten oder grünen Salat und ein bis zwei Gläser guten alten Rotwein hinzugeben.

Bei *Hafer-Obst-Tagen* gibt man zur Haferdiät rohes oder ungesüßtes gekochtes Obst in unbegrenzten Mengen. Die *Hafer-Obst-Tage* werden von den Patienten oft als eine sehr angenehme Abwechslung empfunden. Ihre günstige Wirkung beruht auf dem Gehalt des Obstes an Fructose (S. 332).

Auch bei Magen- und Darmstörungen, die eine Schonkost erforderlich machen, verwendet man die *Haferstage*. Bei Diarrhoeen die von Moro empfohlene *Apfeldiät* (geriebener Apfel ad libitum).

Die *freie Diät* wurde 1933 von STOLTE für den kindlichen Diabetes eingeführt. Auch heute findet sie noch häufig Anwendung (WEISSE 1951, LARSON, LICHTENSTEIN und THOMSEN 1952, ENGLESON 1954). Wir lehnen sie zusammen mit vielen anderen Klinikern für den Diabetes des Erwachsenen, aber auch für die Zuckerkrankheit im Kindesalter scharfstens ab, da sie unkontrollierbare Verwilderungen des Stoffwechsels verursacht und das Auftreten der Kapillarschäden (S. 303) begünstigt.

Die Bezeichnung *freie Kost* ist irreführend. JONV schlägt die Bezeichnung *liberale Diät* vor. FANCONI spricht neuerdings von einer *Normalkost* (S. 309). STOLTE erlaubte alle Süßigkeiten. Als Maßstab für die Ernährung diabetischer Kinder diente ihm der Appetit. Es muß drei bis viermal täglich Insulin gespritzt werden. BOSSERT fordert als einzige Einschränkung, daß die Kinder „nicht zu viel Bonbons und süßen Kuchen essen sollen“. Die Ernährung im Kindesalter wird später (S. 358) besprochen.

Kristallsuspensionen des Insulins

Die Behandlung mit Mischinsulinen stellt die sicherste Methode dar um konstante Einstellungen zu erreichen. Dabei sind allerdings bei schweren Fällen oft zwei Injektionen nötig. Dem Ziel mit einer Injektion auszukommen ist man durch die Schaffung neuer Insuline näher gekommen deren Prinzip darauf beruhen soll daß infolge bestimmter Zusammensetzung die Resorption um Tage schneller und in der Nacht langsamer erfolgt.

Es ist ohne weiteres verständlich daß eine Behandlung mit einmaligen großen Dosen Insulin gewisse Voraussetzungen erfüllen muß. Vor der Einstellung muß mittels Alt- Misch- oder Depotinsulinen eine optimale Stoffwechsellage geschaffen werden. Erst dann empfiehlt es sich auf die neuen Insuline umzuschalten und zwar eine um 4—8 E höhere Dosis zu wählen. Im weiteren Verlauf ist es dann meist möglich mit der Menge langsam zurückzugehen. Ganz besonders zu beachten sind die exakte Einhaltung der Diät, gleichmäßige körperliche Belastung und punktliche Insulininjektionen. In Fällen von labilem kindlichem Diabetes und bei Menschen mit unregelmäßiger Lebensweise sollte man bei zwei Injektionen Mischinsulin bleiben. Die Diät muß der Insulinwirkung angepaßt werden. Oftmals ist es nötig in den frühen Nachmittagsstunden eine kohlenhydratreiche Mahlzeit einzuschieben und dafür die morgendlichen Kohlenhydratgaben niedriger zu halten. Bei Infekten und anderen die Stoffwechsellage verschlechternden Komplikationen muß man vorübergehend wieder auf Alt- oder Mischinsuline zurückgehen (S. 323).

Es befinden sich mehrere Kristallsuspensionen von Insulin im Handel.

Beim *Insulin NPH 50* (HAGEDORN) bedeuten N = neutrale Reaktion P = Protamin Zink II = Verbesserung durch Hagedorn 50 — die Protamin Menge 0.50 mg je 100 E. Das Insulin ist nur zum Teil mit Protamin abgesättigt. Das Präparat wirkt über 28 Stunden wirken. MARBLE und Mitarbeiter berichten auch bei schweren Fällen einschließlich Jugendlicher über gute Erfahrungen bei der Verwendung einer einzigen Injektion. Sie geben Dosen bis zu 120 E.

Long Insulin Hoechst wurde von uns in den letzten Jahren zusammen mit den Hoechster Farbwerken (DORNBACH und LINDNER) entwickelt und klinisch erprobt. Es basiert auf der Möglichkeit Insulin mit einem in weiten Grenzen variierten Sulfongehalt in Kristallform herzustellen. Eine abgestufte Depotwirkung ist dadurch gegeben daß verschiedene Kristallisate in wässriger Lösung nebeneinander vorhanden sind. Mittels des Long Insulins gelingt es bei 60—70% mittelschwerer und auch schwerer Diabetiker mit einer Injektion auszukommen. Die Schockwirkung ist auf fallend gering. *Trotzdem pflegen wir niemals über 80 E hinauszu gehen.*

Das Prinzip der von HALLAS MÖLLER, JERSHILD, PETERSEN und SCHLICHTER eingeführten *Verzögerungsinsuline Lente, Semilente und Ultralente* beruht darauf daß man allein durch Änderung der Kristallgröße des Insulins und durch Zusatz von Ionen (Phosphat, Citrat u. a.) die Resorption beliebig verändern kann. Voraussetzung ist daß interferierende Ionen (Phosphat, Citrat u. a.) fehlen. Diese neuen Insuline haben Verzögerungswirkungen von 18—30 Stunden. Das Insulin Lente ähnelt am meisten dem Insulin NPH 50 und dem Long Insulin. Das Insulin Semilente wirkt schneller als Ultralente langsamer. Durch Mischungen der letzteren mit dem Lente Insulin kann man die Verzögerungswirkung je nach Lage des Falles modifizieren. Ein Nachteil scheint darin zu liegen daß durch die Verwendung von drei verschiedenen Insulinen die Behandlung unnötig kompliziert wird.

Eine *vorübergehende Insulinbehandlung* führen wir gelegentlich bei älteren Diabetikern zur Verbesserung der Bilanz durch außerdem bei Neuerkrankungen in der Phase der genitalen Involutionen. Hier gelingt es oft funktionelle Störungen der Relation zwischen A und B Zellen zu beseitigen und die Erkrankung ins Stadium der Latenz zurückzubringen (S. 345).

Kontraindikationen der Insulinbehandlung gibt es nicht

Vorsicht ist bei allen Herz- und Gefäßkrankheiten insbesondere bei der Hypertonie der Coronarsklerose (S. 308) sowie der Retinopathie (S. 312) geboten. Hier ist das Auftreten von hypoglykämischen Schocks besonders gefährlich, da bedrohliche Blutungen entstehen können.

Das Insulin findet Anwendung in Form des *Alt Insulins*, der *Depotinsuline* und der *Mischinsuline* (Depot- und Alt Insulin). Neuerdings sind *Verzögerungsinsuline* mit abgestufter Wirkung entwickelt worden mit dem Ziel möglichst mit einer Injektion am Tage auszukommen. Jedes Insulin hat seine besonderen Indikationen.

Als allgemeine Regeln gelten

Bei unkomplizierten Fällen soll eine Dosis von 80 E innerhalb von 24 Stunden möglichst nicht überschritten werden. Die meisten Kranken kommen mit 20–60 E aus. Nur bei Komplikationen können vorübergehend sehr viel größere Insulinmengen nötig werden.

Niemals darf ein insulinbehandelter Zuckerkranker bei Appetitlosigkeit oder aus anderen Ursachen das Insulin auch nur vorübergehend fortlassen. In einer unsachgemäßen Unterbrechung der Insulinbehandlung liegt heute die häufigste Ursache für das Auftreten comatoser Zustände (S. 324).

Man soll mit dem Insulin nicht herumprobieren, sondern am besten sofort mit der errechneten Menge beginnen (S. 338). Dazu gehört eine gewisse Erfahrung. Ein Wechsel der Insulinpräparate führt oft zu vorübergehenden Stoffwechselverschlechterungen.

Während der ersten Zeit der Insulineinstellung sollte an der Ernährung möglichst nichts geändert werden. Auch ist darauf zu achten, daß die gewohnte körperliche Betätigung möglichst beibehalten wird, um spätere Schocks zu vermeiden.

Die Überwachung der Insulinbehandlung erfolgt unter Kontrolle des Nuchternblutzuckers und der am besten in zwei getrennten Portionen ermittelten Harnzuckerausscheidung in 24 Stunden. Nur bei schwer einstellbaren Kranken sind Blutzuckertagesprofile erforderlich. Die oft recht schwierige Deutung der Profile darf nur von einem in Diabetesfragen erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

Alt Insulin

Beim Alt Insulin handelt es sich um eine klare, saure, wässrige Lösung des Insulins. Die Injektion muß subcutan erfolgen. Infolge schneller Resorption setzt die Wirkung schon nach einer Stunde ein und ist meist nach drei bis vier Stunden abgeklungen. Im Verlaufe von 24 Stunden sind daher häufigere kleine Einzeldosen von Alt Insulin nötig. Eine halbe bis dreiviertel Stunde nach der Injektion muß eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit gegeben werden.

Ein Einzeldosis von 24 E sollte man nicht überschreiten.

Absolute Insulinresistenz gehört zu den größten Seltenheiten. Wir sahen sie nur einmal bei einem Fall von Bronzediabetes (S 317).

Eine *teilweise Insulinresistenz* findet sich sehr häufig, sie charakterisiert den Gegenregulationsdiabetes (S 292). In vielen Fällen gelingt es, die Resistenz durch Sexualhormone zu beseitigen (S 354). Röntgenbestrahlungen der Hypophyse können aber nur bei Diabetikern mit Zeichen hypophysärer Störungen, gelegentlich von Nützlosigkeit. Bei extremen, sonst aussichtslosen Fällen von „long term diabetes“ (S 308) ist Luft ein Schwinden der Insulinresistenz nach Hypophysektomie. Insulinresistenz findet man weiterhin bei Nebennierenrindentumoren und bei Hyperthyreosen. Auch zum Bilde der extrainsulären Reizglucosurie gehört sie.

Starke, aber vorübergehende Insulinresistenz kann durch Acidosen ausgelöst werden. Das klassische Beispiel ist das diabetische Coma, bei dem anfangs gewaltige Insulinmengen notwendig sein können (S 350). Es wird angenommen, daß das Insulin entweder durch die Acidose selbst oder durch Einwirkungen der Nebennierenrinde zerstört wird. Auf einer latenten Acidose (ohne Acetonurie) beruht zum Teil die man gelhafte Insulinwirkung nach reichlicher Fettzufuhr (S 329).

Auch Begleitkrankheiten des Diabetes können für Insulinresistenz verantwortlich sein. Carcinome, Pankreaserkrankungen, Lebercirrhosen, besonders aber Infekte aller Art. Die Ursachen sind umstritten. Früher schuldigte man für eine Insulininaktivierung die bei Infekten vermehrt vorkommenden tryptischen Fermente der Leucocyten an. Heute eine durch die Komplikationen bedingte Dysfunktion der Nebennierenrinde im Sinne von SELYE. Zur Überwindung der Resistenz bei Komplikationen sind vorübergehend sehr große Insulinmengen ähnlich wie beim Coma, notwendig. Unzureichend kann auch durch Vitaminmangel, vor allem der B Vitamine, Insulinresistenz ausgelöst werden, die sich durch Zufuhr von Riboflavin und Nicotinsäureamid beheben läßt.

Über die besprochenen Ursachen hinaus gibt es eine Anzahl von Hypothesen über das Zustandekommen von Insulinresistenzen. Von ihnen sei nur der von BORASTRIK und TREWHELLA u. a. beschriebene Antinsulinfaktor im Serum erwähnt.

Das Gegenbild der Insulinresistenz ist eine *Überempfindlichkeit gegenüber schon minimalen Insulindosen*. Wir finden sie öfter bei labilen jugendlichen Diabetikern bei einzelnen Fällen von Lebercirrhose, vor allem aber bei fortgeschrittenen Glomeruloklerosen (S 314). Starke Insulinreaktionen kommen ferner bei der seltenen Kombination von Diabetes und Morbus Addison vor. In der Literatur sind 46 Fälle beschrieben worden (STANTON und Mitarbeiten). Während der Entwicklung der Addison'schen Krankheit sinkt der Insulinverbrauch.

Gefahren der Insulinbehandlung

Bei Diabetikern ohne Komplikationen werden bei sachgemäßer Anwendung von Insulin keinerlei Organschädigungen beobachtet. Das Insulin ist jedoch kein indifferentes Mittel bei Herz- und gefäßgeschädigten Diabetikern ist es vorsichtig anzuwenden (S 337).

Bei der Einleitung einer Insulinbehandlung kann es gelegentlich zum vorübergehenden Auftreten von *Insulinodemen* kommen, vor allem bei Zuckerkranken mit Anacidität. Meist findet man eine Hyperchlorämie, niemals verminderten Chlorgehalt. Nach FALTA ist jedoch das Natriumion verantwortlich. Bei kochsalzfreier

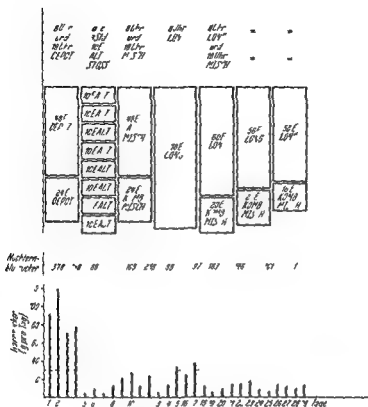


Abb 67 Einstellung eines Diabetikers mit Insulin-Stoßtherapie und anschließender Zusammenlegung der Dosen

Scheidet also ein Patient 250g Zucker aus, benötigen wir unter Berücksichtigung eines Glucoseäquivalents von 4g 60 E Insulin. In diesem Falle beginnen wir mit 20 E morgens, 16 E mittags, 16 E vor dem Abendessen und 8 E nachts um 2 Uhr.

Der Zeitpunkt der Insulininjektionen ist von entscheidender Bedeutung. Oftmals reichen bei sehr insulinbedürftigen Zuckerkranken die über den Tag verteilten Dosen nicht aus, um eine befriedigende Bilanz zu erzielen. Das ist besonders dann der Fall, wenn die normale Rhythmik der Glykogenbildung (MOLLERSTROM) gestört ist. Beim Stoffwechselgesunden ist der Glykogengehalt der Leber in den Morgenstunden hoch (niedriger Blutzucker) und gegen Mittag am tiefsten (hoher Blutzucker). In den Abendstunden und während der Nacht erfolgt dann wieder eine Zunahme (Blutzuckerabfall). Diese Regulation ist bei vielen Diabetikern in dem Sinne gestört, daß der Blutzucker schon in den Abendstunden anzusteigen beginnt, um am nächsten Morgen oft sehr hohe Werte zu erreichen. Diese Morgenspitze der Blutzuckererhöhung kann man nach STAUB durch eine kleine nächtliche Insulingabe abschneiden. Wenn der Tagesrhythmus mit einem niedrigen Blutzucker beginnt, nimmt auch die Glucosurie beträchtlich ab. Das Glucoseäquivalent der nächtlichen Insulindosis ist ganz besonders groß. Man kann oftmals allein durch eine andere Insulinverteilung unter Verwendung einer Nachtinjektion erhebliche Verbesserungen der Kohlenhydratbilanz erzielen (Abb. 66).

Die klinischen Bilder der Schockzustände nach Alt- und Depotinsulinen sind verschieden. Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus werden gesondert besprochen (S 361)

Der hypoglykämische Symptomenkomplex nach Alt Insulin ist nicht an die Höhe des Blutzuckers gebunden. Er hängt ab von der Schnelligkeit des Blutzuckerabfalls und der dadurch bedingten Stärke der Gegenregulation, insbesondere der Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren (S 300). Der Schock nach Alt Insulin kann also auch bei normalem oder sogar erhöhtem Blutzucker auftreten.

Die ersten klinischen Symptome sind Muskelschwäche und Heißhunger. Später treten allgemeine Unruhe, Schweißausbrüche und Herzklopfen bis zu Kollapszuständen als Folge der Adrenalinmobilisierung hinzu. Zu Krämpfen kommt es beim Menschen im Gegensatz zum Tier im allgemeinen nicht. Durch Mobilisierung der Glukogendepots können beträchtliche Acidosen auftreten. Bei schweren Fällen von Insulinüberdosierung und besonders bei labilen Diabetikern können infolge Glukosemangel des Gehirns cerebrale Symptome das Bild beherrschen, von leichter Aufgereiztheit bis zu schwerstem Delirium, von geringer Müdigkeit bis zum ausgesprochenen Coma. Der Schock nach Alt Insulin kann mit ziemlich plötzlich eintretender Bewußtlosigkeit beginnen, ohne daß die anderen typischen Symptome vorangegangen sind. Hypoglykämische Reaktionen können durch ungewohnte körperliche Belastungen ausgelöst oder verstärkt werden (S 355).

Der hypoglykämische Symptomenkomplex nach Depotinsulinen ist bedingt durch einen Zuckermangel der Gewebe. Er tritt erst dann in Erscheinung, wenn der Blutzucker auf extrem niedrige Werte abgesunken ist. Hier setzen die Gegenregulationen infolge des langsameren Absinkens des Blutzuckers nicht oder nicht in demselben Maße ein wie nach Alt Insulin.

Klinisch stehen im Vordergrund Unlust, Depressionen und sehr oft migräneartige Kopfschmerz. Die Zeichen der Adrenalinvergiftung fehlen. In schweren Fällen können die nach Alt Insulin beschriebenen cerebralen Symptome vorhanden sein. Sehr oft kommt es zu unbemerkten „stummen Schocks“ (Karsch) während der Nacht. Die Kranken klagen am nächsten Morgen über Kopfdruck und leichte Benommenheit. Der Nuchternblutzucker kann dann infolge der Gegenregulationen sehr hoch, die nächtliche Glucosurie beträchtlich sein.

Die Differentialdiagnose zwischen einem hypoglykämischen Schock mit Bewußtlosigkeit und einem diabetischen Coma ist gelegentlich schwierig. Am sichersten entscheidet die Blutzuckerbestimmung. Die Atmung ist im Schock fast normal, es besteht kein Acetongeruch. Im Coma ist sie meist tief, pausenlos, bei starkem Acetongeruch. Der Puls ist im hypoglykämischen Schock verlangsamt und oft irregulär, im hypoglykämischen Schock feucht, im Coma trocken. Die Hypotonie der Bulbi im Coma ist bereits besprochen worden, im hypoglykämischen Schock sind die Augäpfel fest. Als weitere Symptome für einen hypoglykämischen Schock werden angegeben: starrer Blick ins Leere bei Augenaufschlag, Doppeltsehen und beiderseitiger positiver Babinski.

Die Behandlung hypoglykämischer Zustände besteht in reichlicher Zufuhr von Traubenzucker. Falls möglich sollte man oral Fruchtsäfte, die mit Glucose und Fructose gesüßt sind, geben. Andernfalls muß intravenös hochkonzentrierter Traubenzucker (20 cm³, 50%) zugeführt werden. Der Erfolg stellt sich meist nach wenigen Minuten ein. Man muß aber wissen, daß eine einmalige Zuckerzufuhr oft nicht genügt. Darum

Verzögerungswirkung ist geringer (maximale Blutzuckersenkung nach sechs bis acht Stunden). Es erscheint uns deshalb der neuerzeitlichen Diabetesbehandlung besser angepaßt als das Protamin Zink Insulin, aber im allgemeinen nur dann, wenn man zwei Injektionen am Tage gibt.

Globin, ein aus dem Blutfarbstoff gewonnener Eiweißkörper, ist im Globin Insulin enthalten, das fast ausschließlich in den anglo amerikanischen Ländern verwandt wird, es hat eine verhältnismäßig geringe Verzögerungswirkung.

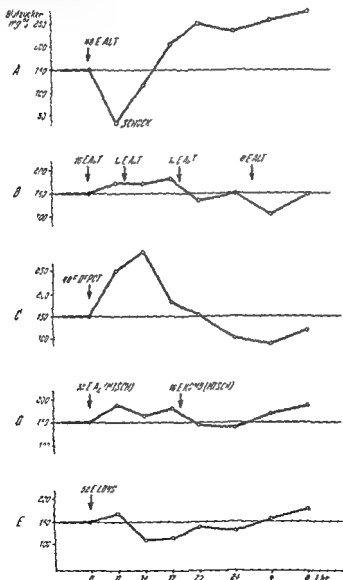


Abb. 68 Die Wirkung verschiedener Applikationsformen der gleichen Insulindosis

Hypoglykämische Symptome nach Insulin

Die klinischen Bilder der Schockzustände nach Alt und Depotinsulinen und verschiedenen Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus werden gesondert besprochen (S 361)

Der hypoglykämische Symptomenkomplex nach Alt Insulin ist nicht an die Höhe des Blutzuckers gebunden. Er hängt ab von der Schnelligkeit des Blutzuckerabfalls und der dadurch bedingten Stärke der Gegenregulation, insbesondere der Adrenalinsekretion aus den Nebennieren (S 300). Der Schock nach Alt Insulin kann also auch bei normalem oder sogar erhöhtem Blutzucker auftreten.

Die ersten klinischen Symptome sind Muskelschwäche und Heißhunger. Später treten allgemeine Unruhe, Schweißausbrüche und Herzklopfen bis zu Kollapszuständen als Folge der Adrenalinmobilisierung hinzu. Zu Krämpfen kommt es beim Menschen im Gegensatz zum Tier im allgemeinen nicht. Durch Mobilisierung der Glukogendepots können beträchtliche Acidosen auftreten. Bei schweren Fällen von Insulinüberdosierung und besonders bei labilen Diabetikern können infolge Glukomangel des Gehirns cerebrale Symptome das Bild beherrschen: von leichter Aufregtheit bis zu schwerstem Delirium von geringer Müdigkeit bis zum ausgesprochenen Coma. Der Schock nach Alt Insulin kann mit ziemlich plötzlich eintretender Bewußtlosigkeit beginnen, ohne daß die anderen typischen Symptome vorangegangen sind. Hypoglykämische Reaktionen können durch ungewohnte körperliche Belastungen ausgelöst oder verstärkt werden (S 355).

Der hypoglykämische Symptomenkomplex nach Depotinsulinen ist bedingt durch einen Zuckermangel der Gewebe. Er tritt erst dann in Erscheinung, wenn der Blutzucker auf extrem niedrige Werte abgesunken ist. Hier setzen die Gegenregulationen infolge des langsameren Absinkens des Blutzuckers nicht oder nicht in demselben Maße ein wie nach Alt Insulin.

Klinisch stehen im Vordergrund Unlust, Depressionen und sehr oft migräneartige Kopfschmerz. Die Zeichen der Adrenalinvergiftung fehlen. In schweren Fällen können die nach Alt Insulin beschriebenen cerebralen Symptome vorhanden sein. Sehr oft kommt es zu unbemerkten, stummen Schocks (Katsch) während der Nacht. Die Kranken klagen am nächsten Morgen über Kopfschmerz und leichte Benommenheit. Der Nuchternblutzucker kann dann infolge der Gegenregulationen sehr hoch, die nächtliche Glucosurie beträchtlich sein.

Die Differentialdiagnose zwischen einem hypoglykämischen Schock mit Bewußtlosigkeit und einem diabetischen Coma ist gelegentlich schwierig. Am sichersten entscheidet die Blutzuckerbestimmung. Die Atmung ist im Schock fast normal, es besteht kein Acetongeruch. Im Coma ist sie meist tief, pausenlos, bei starkem Acetongeruch. Der Puls ist im hypoglykämischen Schock verlangsamt und oft irregulär, im Coma klein und beschleunigt. Die Haut und die Schleimhäute der Mundhöhle sind im hypoglykämischen Schock feucht, im Coma trocken. Die Hypotonie der Bulbi im Coma ist bereits besprochen worden. Im hypoglykämischen Schock sind die Augäpfel fest. Als weitere Symptome für einen hypoglykämischen Schock werden angegeben: starrer Blick ins Leere bei Augenaufschlag, Doppeltsehen und beiderseitig positiver Babinski.

Die Behandlung hypoglykämischer Zustände besteht in reichlicher Zufuhr von Traubenzucker. Falls möglich, sollte man oral Fruchtsäfte, die mit Glucose und Fruchtzucker gesüßt sind, geben. Andernfalls muß intravenös hochkonzentrierter Traubenzucker (20 cm³ 50%) zugeführt werden. Der Erfolg stellt sich meist nach wenigen Minuten ein. Man muß aber wissen, daß eine einmalige Zuckerezufuhr oft nicht genügt. Darum

Verzögerungswirkung ist geringer (maximale Blutzuckersenkung nach sechs bis acht Stunden). Es erscheint uns deshalb der neuzeitlichen Diabetesbehandlung besser angepaßt als das Protamin Zink Insulin, aber im allgemeinen nur dann, wenn man zwei Injektionen am Tage gibt.

Globin, ein aus dem Blutfarbstoff gewonnener Eiweißkörper, ist im Globin-Insulin enthalten, das fast ausschließlich in den anglo amerikanischen Ländern verwandt wird, es hat eine verhältnismäßig geringe Verzögerungswirkung.

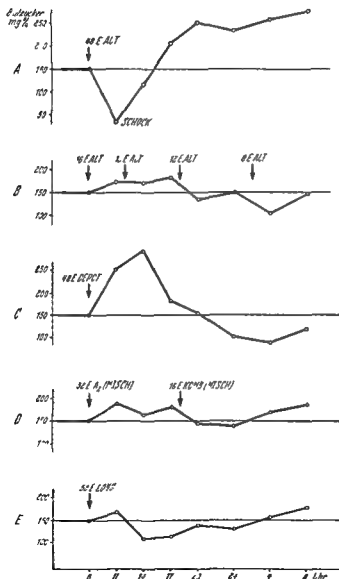


Abb 68 Die Wirkung verschiedener Applikationsformen der gleichen Insulindosis

Insulin und Traubenzucker beim Coma

Eine Coma Therapie kann nur dann optimal sein wenn die Stoffwechsellaage laufend Tag und Nacht durch Laboratoriumsuntersuchungen wie Blutzucker Harnzucker Ketonkörper Alkalireserve Reststickstoff und Elektrolytbestimmungen überwacht wird

Über die Dosierung des Insulins beim Coma gehen die Ansichten auseinander. Es muß unterscheiden zwischen den Anfangsdosen die zur Überwindung der Insulinresistenz (S 345) nötig sind und den Dosen nach deren Beseitigung. Es ist kein Zweifel daß früher vor allem im Anfang zu geringe Insulinmengen verabfolgt wurden. JOSLIN fand ein Absinken der Letalität von 18% auf 3% bei Erhöhung von 83 E Insulin in den ersten drei Stunden. Andererseits werden in der Literatur heroische Dosen (FALTA) nötig gewesen sein soll: 53000 E zum Teil intravenös. GALT zur Rettung eines Comatosen mit Applikationen gehandelt haben. OBER, HEGGLIN, HEINSEN, COVSTAN u

schreien. Dann kann es sich um diese halten wir in Übereinstimmung mit uns so große Dosen nicht nur für überflüssig sondern sogar für bedenklich. Es erscheint uns unvorstellbar daß sie vor allem bei intravenöser Verabreichung noch einwirken in die Stoffwechselregulationen eingreifen können.

Wir verabfolgen innerhalb der ersten 24 Stunden bei leichten Fällen 200—300 E schweren im allgemeinen nicht über 500—600 E. Die höchste von uns gegebene Insulinmenge betrug bei einem Kranken mit einem fieberhaften Infekt 1710 E. KATSCH gibt noch geringere Mengen in den ersten zehn bis elf Stunden 100 E in 24 Stunden 160 E.

Die Insulinbehandlung muß möglichst frühzeitig schon vor der Einweisung in die Klinik durch den behandelnden Arzt eingeleitet werden. Je nach der Schwere des Falles sollte er 20—60 E Alt Insulin subcutan geben. In der Klinik gibt man dann unter genauer Kontrolle des Blutzuckerspiegels sofort 40—100 E Alt Insulin zum Teil intravenös zum Teil subcutan. Die intravenöse Injektion muß möglichst niedriger gehalten und zusammen mit Traubenzucker gegeben werden. Sie ist vor allem bei schlechtem Kreislauf und bei Ödemen indiziert. Die anfänglichen Dosen müssen bei schweren Fällen gelegentlich ein oder mehrere Male wiederholt werden.

Unabhängig von der ersten größeren Insulingabe verabfolgen wir im Sinne der besprochenen Stoßtherapie kleine subcutane Einzeldosen von 10—12 E Alt Insulin in Abständen von einhalb bis drei Stunden. Mit Rückbildung der comatösen Erscheinungen zieht man diese Dosen langsam auseinander. Später wird auf Depot oder Mischinsulin übergegangen (S 340). Fraktionierte kleine Insulindosen wirken physiologischer als große Einzelgaben. man spart Insulin, schon die Gegenregulationen und vermeidet die Schockgefahr.

Die alte Streitfrage ob man gleich zu Beginn der Comabehandlung Traubenzucker zuführen soll ist nicht entschieden. Viele Kliniker haben ihre Ansicht nach der einen oder anderen Richtung geändert. Der auf den ersten Blick logische Ansicht daß im Coma ohnehin zuviel Glucose im Organismus vorhanden ist, steht die vielfach betonte bislang nicht sicher erklärbare klinische Erfahrung gegenüber daß Patienten unter Traubenzuckerzufuhr schneller aus dem comatösen Zustand erwachen. FURT sprach sich früher gegen Traubenzucker aus in der letzten Auflage seines Buche (1944) hält er ihn von vornherein für unbedingt nötig. JOSLIN und KATSCH gehen Traubenzucker erst dann wenn der Blutzucker normalisiert ist. Es gibt zweifellos viele Gründe für und gegen eine Traubenzuckerbehandlung (BERTRAM 1933). Nach

Sonderindikationen der Insulinbehandlung

Eine *vorübergehende Insulinbehandlung* führt bei älteren Diabetikern mit entgleister Stoffwechsellage oft zu Bilanzverbesserungen und Hebung des Allgemeinbefindens, die auch nach Absetzen des Insulins bestehen bleiben. Da meist latente Acidosen, die auch ohne Ketonurie vorhanden sein können, die Stoffwechselverschlechterung bedingen, beginnen wir mit kleinen Dosen Alt Insulin und schalten dann auf Depot oder Mischinsuline um (Abb. 8—10). Eine derartige Beurlaubung des Pankreas führen wir einige Wochen durch. Das Insulin darf nur langsam wieder abgesetzt werden.

Bei *neu erkrankten Diabetikern im Insulationsalter* gelingt es in einer großen Anzahl von Fällen — vor allem bei adipösen Männern im Alter von 50—60 Jahren, seltener bei Frauen im beginnenden Klimakterium — durch eine sofortige Insulinbehandlung die Krankheit innerhalb einiger Wochen in das Stadium der Latenz zurückzubringen. Wir glauben, daß der Diabetes bei diesen Fällen zunächst nur auf funktionellen Störungen des Verhältnisses zwischen A- und B-Zellen mit einem Überwiegen der A-Zellen beruht und daß durch ihre Beseitigung Dauerschädigungen der B-Zellen und damit ein permanenter Diabetes verhindert werden können. Voraussetzung für einen Dauererfolg ist die strikte Einhaltung der Diät. Gelegentlich findet man bei diesen Kranken Insulinresistenzen, die durch eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens bedingt sind. Man kann sie oft durch gleichzeitige Verabfolgung von Sexualhormonen (100—200 mg Testoviron innerhalb von zwei Wochen) beseitigen.

Schwere Operationen kann man heute bei Zuckerkranken ohne wesentlich größeres Risiko als bei Stoffwechselgesunden durchführen. Dazu ist die enge Zusammenarbeit von Chirurgen und Internisten erforderlich. Das Auftreten einer Acidose, das durch eine Nahrungsbeschränkung, den Operationsschock, die Narkose u. a. bedingt sein kann, muß unter allen Umständen vermieden werden. Da Äthernarkosen beträchtliche Hyperglykämien verursachen, soll man soweit möglich intravenöse lokale oder Gasbetäubungen anwenden. Auch die Curarenarkose ist unbedenklich. Falls anfangs keine Nahrung zugeführt werden kann, muß man unter Insulinschutz mehrfache intravenöse (20—40 cm³ einer 20—50% Lösung) und zusätzliche subcutane Traubenzuckerinfusionen (1—2 l einer isotonischen Lösung) geben. Während der Operation und in den folgenden Tagen muß der Insulinbedarf durch Alt Insulin gedeckt werden, falls nötig im Sinne einer Stoßtherapie (S. 339).

Reduzierung der Insulindosis

Es ist ein Kunstfehler, bei eingestellten Diabetikern das Insulin aus irgendeinem Grunde fortzulassen oder zu schnell zu reduzieren. Auch bei völliger Nahrungskarenz muß immer noch ein Teil des sonst gegebenen Insulins (die Hälfte bis zwei Drittel der Menge) gespritzt werden. In einer unsachgemäßen Reduzierung der Insulindosis liegt die häufigste Ursache für das Auftreten comatoöser Zustände (S. 325). Zu schnelles Absetzen des Insulins führt zu einem Versagen der bei jedem Zuckerkranken noch vorhandenen Eigeninsulinproduktion und damit zu einem Zusammenbruch des Stoffwechsels.

Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz liegt vor, wenn der diabetische Stoffwechsel auf parenteral zugeführtes Insulin gar nicht oder nur mit einer sehr geringen der zugeführten Dosis nicht entsprechenden Blutzuckersenkung reagiert. Sie kann aus verschiedenen Ursachen auftreten.

An besonderen Maßnahmen sind zu nennen gleichmäßige Wärmezufuhr wegen d anfangs starken Hypothermien (Lichtbogen, aber vorsichtig!), energische Darmentleerungen, Katheterisierung der Harnblase Gelegentlich besteht ein hochgrad Meteorismus der durch eine Gastrektasie bedingt ist, die manchmal enorme Ausma annehmen kann und u röntgenologisch nachweisbar ist In solchen Fällen können Magenspülungen mit warmem Wasser durch eine intranasal eingeführte Sonde von Nutzen sein Dabei ist wegen der Kollapsgefahr jedoch größte Vorsicht am Plat

Perorale Behandlung des Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffderivaten

Jahrzehntelange Bemühungen um orale Antidiabetica, die zu echten Stoffwechselverbesserungen führen sind vor zwei Jahren von Erfolg gekrönt worden Heute stehen zwei Substanzen zur Verfügung, die unter den Bezeichnungen BZ 55 und D 860 klinisch erprobt worden sind Sie gehören beide zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe

Das Präparat BZ 55 ist N_1 Sulfonyl N_2 n butylcarbamid, ein Sulfonamid, das von HAAK synthetisiert wurde Bei der klinischen Erprobung seiner antibakteriellen Wirksamkeit wurden Nebenwirkungen beobachtet, die FRANK und FUCHS im Jahre 1954 als erste veranlaßten, die Substanz als Antidiabeticum zu verwenden Die Indikationen dazu wurden dann von uns in umfangreichen Untersuchungen erarbeitet Über blutzuckersenkende Eigenschaften bestimmter Sulfonamide war erstmals 1941 berichtet worden Tierexperimentelle Untersuchungen mit dem von VONKAYEL und KIMMIG synthetisierten p Aminobenzolsulfonamidisopropylthiodiazol (IPTD) hat vor allem LOUBATIERES durchgeführt Eine klinische Erprobung des IPTD bei Diabetikern wurde erst nach den von uns veröffentlichten Erfahrungen mit BZ 55 vorgenommen Sie ergab daß dem Mittel eine geringere antidiabetische Wirkung zukommt

Beim D 860 handelt es sich um N_4 methylbenzolsulfonyl N butylharnstoff Hier wurde die Aminogruppe durch eine Methylgruppe ersetzt Dadurch hat es keinen Sulfonamidcharakter Über klinische Erfahrungen berichteten STOTTER (1955) und später in einer Gemeinschaftsarbeit BANDER CARUTZFELDT und viele andere (1956)

BZ 55 ist in Deutschland unter den Warenzeichen Nadisan und Invenol in Frankreich als Glucidoral in den USA als Orabatic und Carbutamid in Gebrauch D 860 wird in Deutschland als Rastinon und Artosin, in den USA als Ornase und Tolbutamid bezeichnet

Der Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetica ist noch nicht bekannt Ein wesentlicher Angriffspunkt liegt sicher im Pankreas selbst In dieser Frage steht zur Diskussion, ob eine Hemmung der A Zellen oder eine Stimulierung der B Zellen das wirksame Prinzip darstellen Klinische Beobachtungen sprechen mehr für die erstere Annahme Es ist möglich, daß noch periphere Wirkungen hinzukommen eine Hemmung der Insulinase (S 249) oder eine Änderung der Zellpermeabilität in Leber und Muskulatur Hinsichtlich der antidiabetischen Wirkung bestehen zwischen dem BZ 55 und D 860 keine prinzipiellen Unterschiede Vom D 860 werden — zumindest im Anfang — höhere Dosen gebraucht

Entscheidend für den Erfolg ist die richtige Indikationsstellung Sie beruht im wesentlichen auf der Unterteilung der von SCHMIDT und LORANT beschriebenen

Kost treten Ödeme auf wenn gleichzeitig Natriumbicarbonat gegeben wird, nicht bei Kaliumbicarbonat. Besonders beunruhigt werden die Kranken durch vorübergehende Sehstörungen infolge von Refraktionsanomalien im Sinne der Presbyopie (S. 312). Das Insulin muß unter allen Umständen weitergegeben werden am besten bei Kochsalz- und Nussigkeitsarmer Kost. Falls nötig gibt man Diuretica.

Allergische Reaktionen können gelegentlich vorkommen. In den letzten Jahren sahen wir sie häufiger und auch in schwererer Form als früher. Sie treten meist am achten bis zehnten Tag nach Beginn der Therapie in Form von lokalen Reaktionen auf manchmal aber auch als schwere weit ausgebreitete Urticaria mit starken Schwellungen der Schleimhäute. Gelegentlich stehen gastrointestinale Symptome (Diarrhoe) im Vordergrund des klinischen Bildes. Die Ursache sind oft die in den Depotinsulinen enthaltenen Resorptionsverzögerer gelegentlich auch die den Insulinen zugesetzten Desinfizientien. Bei lokalen Reaktionen muß man daran denken daß sie durch den Alkohol in dem die Spritzen aufbewahrt werden bedingt sein können (Durchspülen mit abgekochtem Wasser). Besonders unangenehm ist es wenn das Insulinmolekül selbst die Überempfindlichkeitsreaktionen auslöst. In diesen Fällen muß man eine Desensibilisierung vornehmen. Dazu sind mehrfach rekristallisierte Insuline (z. B. der Firma Vitrum, Stockholm) mit Erfolg verwandt worden.

Harmlose aber doch oft stark belästigende Nebenwirkungen stellen die *Insulinlipodystrophien* dar. Es handelt sich dabei entweder um Einschmelzungen (bevorzugt bei Frauen) oder um Lipombildungen (ofters bei Männern) des Fettgewebes. Meist treten sie am Orte der Injektionen auf gelegentlich aber auch an Körperstellen die niemals mit dem Insulin in Berührung gekommen sind. Man nimmt heute an daß es sich um trophisch nervöse Störungen handelt die über das vegetative Nervensystem zustandekommen. Bevorzugt befallen werden Kinder und Frauen zwischen dem 30 und 50 Lebensjahr. Männer sehr viel seltener. Die Angaben über die Häufigkeit schwanken. Nach unseren Beobachtungen findet man sie wenn man darauf achtet bei 15—20% der Diabetiker. Atrophien und Lipome können gleichzeitig vorkommen. In Insulinlipome injiziertes Insulin wird schlecht resorbiert. Es kann dadurch zu beträchtlichen Stoffwechselentgleisungen kommen. Zur Vermeidung der Insulinlipodystrophien wird häufiger Wechsel der Einstichstellen empfohlen. Oft kommt es zur vollständigen Rückbildung wenn man das Insulin in die tiefsten Senken des Gewebes einspritzt (ГЛУБОКО). Vitamin B Präparate tragen in einzelnen Fällen zur Rückbildung bei.

Eine ausführliche Besprechung erfordert der *hypoglykämische Symptomenkomplex*. Das Auftreten schwerer Insulinschocks muß unter allen Umständen vermieden werden. Gelegentliche leichtere Schockzustände lassen sich während der Einstellung nicht immer umgehen. Aber auch sie erfordern größte Beachtung. Bei häufigerem Auftreten bleiben Entgleisungen der Stoffwechsellage nicht aus. Zu Dauerschädigungen können die erfreulicherweise nur selten vorkommenden hirnschädigenden, therapieresistenten Insulinschocks (КЕРУЛИНГ) führen. Einmal lösen sie Angiospasmen oder Stasen in den Gefäßen des Zentralnervensystems aus in anderen Fällen rufen sie Veränderungen der Nervenzellen insbesondere der sehr empfindlichen Nissl Substanz, hervor. Pathologisch anatomische Veränderungen findet man in Form kleiner Blutungen oder diffuser Nervenzellveränderungen vor allem in Cortex, Striatum, Thalamus, Mittelhirn, Kleinhirn und in der Medulla oblongata. Das klinische Bild kann sich unter den wechselvollsten Symptomen abspielen wie Myoklonien, Hemiplegien, epileptischen Anfällen, Fischer Korsakoff Syndrom und Demenz.

Nach Übereinstimmung aller Autoren ist die *Diat* auch bei Anwendung der Sulfonylharnstoffe das Fundament der Diabetestherapie. Die heute allgemein übliche kohlenhydratreiche und fettarme Diät (S 327) ist bereits so großzügig, daß eine weitere Lockerung fast immer zur Verschlechterung der Stoffwechsellaage führt.

Die *Dosierung der Sulfonylharnstoffe* muß für jeden einzelnen Fall ermittelt werden. Vom BZ 55 gibt man am ersten Tage 2 g, am zweiten 2 g, am dritten 1,5 g über den Tag verteilt. Vom vierten Tag an genügt es meist, morgens 1 g zu verabfolgen. Abschließend muß man die „Erhaltungsdosis“ ermitteln, d. h. die Menge, die ausreicht, um den Erfolg auf die Dauer sicherzustellen. Sie liegt bei gutem Ansprechen auf die Therapie zwischen 0,25–0,5 g pro Tag. Bei neuerkrankten Diabetikern sieht man oft, daß die Besserung des Kohlenhydratstoffwechsels längere Zeit nach einer vorübergehenden Behandlung anhält.

Die Behandlung mit D 860 wird mit täglich 3 g während der ersten vier bis sechs Tage begonnen. Man geht langsam über 2 auf 1 g und auf die Erhaltungsdosis über, von der wir heute noch nicht sagen können, ob sie ebenso niedrig ist wie beim BZ 55.

Nebenwirkungen sind selten. *Hypoglykämische Reaktionen* kommen nur gelegentlich in leichteren Formen vor. Sie ähneln denen nach Depot-Insulinen (S 348). In den ersten Tagen kann es – ebenso wie nach Insulin – zu *Störungen* auf Grund vorübergehender Refraktionsanomalien (S 347) kommen. *Veränderungen der Bakterienflora des Dickdarms* lassen sich in der zweiten Woche der BZ 55-Behandlung fast immer nachweisen (verminderte Coliflora). Sie fehlen nach D 860. Klinisch sind sie bedeutungslos. Gelegentliche dyspeptische Beschwerden haben uns kaum jemals gezwungen, die orale Therapie abzubrechen. Diarrhoen haben wir niemals gesehen. Einige Patienten klagten nach beiden Mitteln über leichte Obstipation. *Allergische Hautreaktionen* sind die unangenehmsten Komplikationen. Man findet sie nach BZ 55 in 4% der Fälle, nach D 860 seltener. Nicht immer muß die Behandlung ihrerwegen abgebrochen werden. Vereinzelt sind Allergien nach beiden Mitteln beobachtet worden. Bei mehr als tausend Fällen beobachteten wir nur einmal eine Agranulozytose nach Absetzen des Medikamentes; normalisierte sich das Blutbild unter der üblichen Therapie in kurzer Zeit. *Verminderte Alkoholtoleranz* wird von einigen Patienten angegeben. Sonstige Nebenwirkungen haben wir niemals gesehen.

Chirurgische Behandlung des Diabetes mellitus

Versuche durch Teilexstirpation des Pankreas Toleranzsteigerungen zu erreichen blieben erfolglos. Nach einer totalen Pancreatektomie ist beim insulinbehandelten Diabetiker der Insulinbedarf nach der Operation wesentlich geringer als vorher (S 291). Der Eingriff ist aber so groß, daß man ihn ohne besondere Indikationen (z. B. Pankreascarcinom) nicht verantworten kann. Entfernungen der Nebenzusamen mit dem Ziel, die Antagonisten des Pankreas einzudämmen, zeitigten keine Erfolge.

neigung und der Insulinbedarf sank beträchtlich. Die beobachteten Bilanzverbesserungen rechtfertigten den schweren Eingriff nicht.

ist genaueste Überwachung des Patienten notwendig. In schweren Fällen kann man zusätzlich Adrenalin (0,5 mg subcutan) geben. Bei Unklarheit, ob ein echtes acetonämisches Coma oder ein hypoglykämischer Schock mit Bewußtlosigkeit vorliegt, darf unter keinen Umständen Insulin gegeben werden. Eine einmalige Traubenzuckerzufuhr kann auch beim diabetischen Coma niemals schaden.

Jeder insulinbehandelte Zuckerkranke muß über den Schock genauestens unterrichtet werden und stets Zucker oder Obst zur Hand haben. Er sollte unbedingt einen Ausweis bei sich führen, aus dem hervorgeht, wieviel Insulin er injiziert. Besondere Beachtung ist der Berufsberatung insulinbehandelter Diabetiker (S. 361) zu schenken. Einen „Insulinismus“, d. h. eine Gewohnung an Insulin, gibt es nicht. Falls im Verlaufe der Behandlung eine Erhöhung der Insulindosen nötig wird, hat das andere Gründe (Fortschreiten der Inselzellinsuffizienz beim jugendlichen Zuckerkranken, schleichende Infekte und andere Begleitkrankheiten).

Therapie des Coma diabeticum

Der allgemeine Nenner, auf den man beim Coma diabeticum alles bringen kann, ist das kritische Insulindefizit. Das wichtigste Therapeuticum ist daher das Insulin. Das therapeutische Problem beim Coma diabeticum liegt aber nicht in der Bekämpfung von Hyperglykämie und Glucosurie, sondern in der Beseitigung der Acidose und der Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, welche die Dehydratation bedingen. Um sie zu bekämpfen, müssen neben der Insulinbehandlung gleichzeitig eine ganze Anzahl weiterer Maßnahmen durchgeführt werden (Tab. 59).

Tabelle 59 Therapie des Coma diabeticum

1 Insulin

Anfangs hohe Dosen teils intravenös teils subcutan (je nach Schwere des Falles 40 bis 100 E, keine herumschiebenden Dosen, im Bedarfsfalle zu wiederholen), anschließend kleine fraktionierte Einzeldosen, d. h. halb bis ein bis zweistündlich 10–12 E Alt-Insulin subcutan.

2 Traubenzucker

Sofort geben; zusammen mit Insulin teils intravenös 50%, teils subcutan 4–8%, (zur subcutanen Infusion 10 E Hyaluronidase).

3 Salze

Kochsalz als physiologische NaCl- oder Ringerlösung, teilweise auch als hypertoniische Lösung 10%, intravenös.
Alkali in Form von Bicarbonat oder Lactat ist entbehrlich.
Kalium nur bei starker Dehydratation und dadurch bedingter Verminderung der Myocardzellen an K angezeigt.

4 Frühzeitiges Ausschalten von comaauslösenden Komplikationen

• Nebennierenrindenhormon

Percorten oder andere Präparate (eine Stunde nach Beginn der Behandlung, Wiederholung nach vier bis fünf Stunden).

■ Ernährung

So früh wie möglich oral (kohlenhydratreich, fettarm).

• Herz- und Kreislaufmittel

■ Allgemeine Maßnahmen

Wärme mit Vorsicht! Darmentleerungen, Magenspülungen (?)

st genaueste Überwachung des Patienten notwendig. In schweren Fällen kann man zusätzlich Adrenalin (0,5 mg subcutan) geben. Bei Unklarheit, ob ein echtes acetonmisches Coma oder ein hypoglykämischer Schock mit Bewußtlosigkeit vorliegt, darf unter keinen Umständen Insulin gegeben werden. Eine einmalige Traubenzuckerzufuhr kann auch beim diabetischen Coma niemals schaden.

Jeder insulinbehandelte Zuckerkranke muß über den Schock genauestens unterrichtet werden und stets Zucker oder Obst zur Hand haben. Er sollte unbedingt einen Ausweis bei sich führen, aus dem hervorgeht, wieviel Insulin er injiziert. Besondere Beachtung ist der Berufsberatung insulinbehandelter Diabetiker (S. 361) zu schenken. Ein „Insulinismus“, d. h. eine Gewöhnung an Insulin, gibt es nicht. Falls im Verlaufe der Behandlung eine Erhöhung der Insulindosen nötig wird, hat das andere Gründe (Fortschreiten der Inselzellinsuffizienz beim jugendlichen Zuckerkranken, schleichende Infekte und andere Begleitkrankheiten).

Therapie des Coma diabeticum

Der allgemeine Nenner, auf den man beim Coma diabeticum alles bringen kann, ist das kritische Insulindefizit. Das wichtigste Therapeuticum ist daher das Insulin. Das therapeutische Problem beim Coma diabeticum liegt aber nicht in der Bekämpfung von Hyperglykämie und Glucosurie, sondern in der Beseitigung der Acidose und der Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, welche die Dehydratation bedingen. Um sie zu bekämpfen, müssen neben der Insulinbehandlung gleichzeitig eine ganze Anzahl weiterer Maßnahmen durchgeführt werden (Tab. 59).

Tabelle 59. Therapie des Coma diabeticum

-
- | | |
|---|--|
| 1 | Insulin
Anfangs hohe Dosen, teils intravenös, teils subcutan (je nach Schwere des Falles 40 bis 100 E, keine heroischen Dosen im Bedarfsfall zu wiederholen)
anschließen kleine fraktionierte Einzeldosen, d. h. halb bis ein bis zweistündlich 10—12 L. Alt Insulin subcutan |
| 2 | Traubenzucker
Sofort gehen zusammen mit Insulin, teils intravenös 50%, teils subcutan 48%, (zur subcutanen Infusion 10 F. Hyaluronidase) |
| 3 | Salze
Kochsalz als physiologische NaCl oder Ringerlösung, teilweise auch als hypertonische Lösung 10% intravenös
Alkali in Form von Bicarbonat oder Lactat ist entbehrlich
Kalium nur bei starker Dehydratation und dadurch bedingter Verarmung der Myocardzellen an K angezeigt |
| 4 | Frühzeitiges Ausschalten von comaauslösenden Komplikationen |
| 5 | Nebennierenrindenhormon
Percorten oder andere Präparate (eine Stunde nach Beginn der Behandlung, Wiederholung nach vier bis fünf Stunden) |
| 6 | Ernährung
So früh wie möglich oral (kohlenhydratreich fettarm) |
| 7 | Herz- und Kreislaufmittel |
| 8 | Allgemeine Maßnahmen
Wärme mit Vorsicht! Darmentleerungen, Magenspülungen (?) |
-

Diabetes mellitus im Kindesalter

Störungen des Hypophysenvorderlappens, die an einen Morbus Cushing denken lassen. Sicher spielen Insulinmangel und fehlerhafte Ernährung, vor allem in Form ungenügender Eiweißzufuhr, eine Rolle. Es gelingt, die Störungen durch eine optimale Therapie des Diabetes zu beseitigen. Von manchen Seiten wird eine hormonale Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsen-, Hypophysenvorderlappen- und vor allem Sexualhormonen empfohlen.

Die Therapie des kindlichen Diabetes geschieht nach den gleichen Richtlinien wie beim Erwachsenen (S. 326). Die Diät soll kohlenhydratreich und fettarm sein. Der Eiweißbedarf des Kindes liegt höher, er beträgt 1,5–2 g pro kg Körpergewicht. Eine von SROLTE propagierte „freie Kost“ (S. 335) lehnen wir grundsätzlich ab. Die Kinderärzte, die sie zum Teil heute noch anwenden, sind sich über die Konsequenzen nicht genügend klar, da die Spätschäden im allgemeinen erst auftreten, wenn die Kranken in die Behandlung des Internisten übergegangen sind.

Bei der Einstellung jugendlicher Zuckerkranker pflegen wir so vorzugehen, daß wir die Kinder zunächst alles essen lassen mit Ausnahme von Süßigkeiten und übergroßen Fettmengen. Die so ermittelte Nahrung muß später fixiert werden. Sie weicht bei einzelnen Kindern nach Alter, Größe, Konstitution und Appetit. Es ist wichtig, eine gleichmäßige Verteilung der Kohlenhydrate anzustreben. Die Fette sind in der Dauerkost auf 60–80 g zu beschränken. Bezüglich des Eiweißes kann praktisch eine freie Ernährung erfolgen. Wir finden uns damit in Übereinstimmung mit der neuerdings von FANCONI empfohlenen „Normalkost“ (S. 309), mit der Einschränkung, daß wir auch „leicht gezuckerte Kompotte“ verbieten.

Jeder kindliche Diabetes muß sofort mit *Insulin* behandelt werden. In den meisten Fällen ist es im Laufe der Zeit nötig, die Insulindosen zu erhöhen, da sich die Erkrankung erst allmählich bis zu einem bestimmten Schweregrad entwickelt. Am geeignetsten für die Dauerbehandlung sind Menschinsuline. Es gibt aber auch Fälle, die besser auf Alt-Insulin, andere, die besser auf Depotinsulin ansprechen. Hoch dosierte Verzögerungsinsuline sind aus den besprochenen Gründen (S. 344) bei Kindern oft nicht angezeigt.

Insulinschocks müssen unter allen Umständen vermieden werden. Das ist bei kleinen Kindern nicht immer leicht. Im Gegensatz zum Erwachsenen können auch hypoglykämische Reaktionen auch einmal in Form von tonisch klonischen Krämpfen äußern. Durch Schock bedingte Hirnschaden kann man mittels des Elektroencephalogramms (КРАЙНЦА) aufdecken. Um Schockzustände zu vermeiden, nehmen wir als „Puffer“ Restglucosurien in Kauf, die aber 30 g nicht übersteigen dürfen.

Größtes Gewicht ist auf eine gleichmäßige, ausreichende *Muskulararbeit* zu legen. Da ist oft schwierig zu erreichen und erfordert Zusammenarbeit zwischen Schule und Eltern. Psychotherapeutische, erzieherische und soziale Momente spielen beim Kind eine noch größere Rolle als beim Erwachsenen. Es ist sehr begrüßenswert, daß auch in Deutschland „Sommerlager“ für diabetische Kinder nach dem Vorbilde von LUG geschaffen wurden.

Die Prognose des kindlichen Diabetes, die früher als infaust galt, hat sich wesentlich gebessert. Im Durchschnitt leben zuckerkranken Kinder nach Beginn ihrer Krankheit noch 21 Jahre (JOSLIN). Die sexuellen Reifungsvorgänge vollziehen sich in der Mehrzahl der Fälle wie beim stoffwechselgesunden Kind. Die Anfälligkeit gegen über Infekten einschließlich der Tuberkulose ist geringer geworden. Der Verzicht auf Süßigkeiten bedeutet bei richtiger Lenkung des Kindes keine Beeinträchtigung seiner

unserer Auffassung kommt es bei frühzeitiger Verwendung auf die Art der Applikation an. Unter allen Umständen muß in der Comabehandlung eine Überlastung des an sich bereits gefährdeten Kreislaufs durch große (intravenöse aber auch subcutane) Infusionen vermieden werden. Wir haben durchweg zusammen mit der ersten intravenösen Insulininjektion 20–40 cm³ einer 20–40% Traubenzuckerlösung verabfolgt, außerdem subcutan 500–1000 cm³ eines Gemisches aus Ringer und isotonischer (4,8%) Traubenzuckerlösung. Die Resorption kann durch Zusatz von Hyaluronidase verbessert werden. Wir wiederholen die subcutanen Injektionen je nach Bedarf und geben 10 in den ersten acht Stunden intravenös und subcutan 100 bis 120 ml Traubenzucker. So früh wie irgend möglich gehen wir auf orale Kohlenhydratzufuhr über. Wir haben bei diesem Vorgehen niemals Nebenwirkungen gesehen.

Um die meistens vorhandene chloroprive Situation, die für die Insulinresistenz mitverantwortlich ist, zu bekämpfen, sollte sofort reichlich Flüssigkeit und Kochsalz zugeführt werden. Es sei aber nochmals betont, daß zu große Infusionen zu einer Überbelastung des Kreislaufes führen. Am zweckmäßigsten gibt man in Form einer subcutanen Infusion 200–500 cm³ einer physiologischen Kochsalzlösung zusammen mit der gleichen Menge einer isotonischen Traubenzuckerlösung. Falls in Ausnahmefällen intravenöse Dauertropfinfusionen Anwendung finden müssen, ist dafür zu sorgen, daß die Infusion genügend langsam (30–60 Tropfen pro Minute) und zeitlich beschränkt läuft. Bei Bedarf kann man nach dem Erwachen aus dem Coma Kochsalz noch peroral geben.

In schweren Fällen kann eine Bluttransfusion lebensrettend sein.

Von manchen Autoren wird zur Überwindung der Acidose Alkali in Form von Natriumbicarbonat (20 ml Natriumbicarbonat in 500 cm³ Wasser) gegeben, jedoch ist die Alkalibehandlung nach unseren eigenen Erfahrungen stets entbehrlich.

Zusätzliche Gabe von Kalium soll in manchen Fällen bedrohliches Kreislaufversagen verhüten. Zu Kaliumverlusten kommt es selten primär, sondern meist erst dann, wenn im Verlauf der Comatherapie (nach zehn bis zwölf Stunden) eine starke Dehydratation aufgetreten ist. Klinisch findet man schnappende Atmung und plötzliche Muskelschwäche bis zur schlaffen Lähmung im EKG sind Abflachung der Nachschwankung und Verlängerung der QT Zeit nachweisbar. Therapeutisch wird 13-stündlich 0,5 g Kalium chloratum per os (bis zu 4–6 g) oder eine 2% Lösung (1,5 g pro die) langsam empfohlen. Bei der von uns geübten Therapie haben wir vom Kalium nur selten Gebrauch machen müssen.

Nebennierenrindenhormone in Form des Gesamtextraktes können die Kochsalz- und Wasserretention begünstigen und Kaliumverluste verhindern. Sie vermögen die zirkulierende Blutmenge zu steigern und den Blutdruck zu erhöhen. Man kann z. B. ein bis zwei Stunden nach Einleiten der Behandlung 10 mg Percorten subcutan und einige Stunden später die gleiche Dosis noch einmal verabfolgen. Bei der Cocarboxylase handelt es sich um phosphoryliertes Aneurin (S. 147), von dem einzelne Autoren (MARKEES und MEYER BOULIEN u. a.) gute Erfolge gesehen haben. Wir haben ebenso wie JOSLYN LAWRENCE KRAVITZ u. a. keinen besonderen Nutzen beobachtet.

Über die Notwendigkeit einer Kreislauftherapie gehen die Ansichten auseinander. JOSLYN hält sie für überflüssig. In Übereinstimmung mit den meisten anderen Klinikern verabfolgen wir bei schweren Fällen zur Stützung des Blutdrucks und zur Verhütung eines Kreislaufkollapses Strophanthin und Kreislaufanaleptica, letztere meist in Form milderer oder starker Gaben. Von einer Wecktherapie durch Analgetica in hoher Dosierung intravenös machen wir niemals Gebrauch.

Diabetesprophylaxe

unbelasteten Familien das Vorliegen einer diabetischen Blutzuckerkurve. Die Ver-
fasser halten es für denkbar, mittels dieser Funktionsprüfungen die Fälle herauszu-
finden, welche später einmal an einem manifesten Diabetes erkranken durften. Es
erscheinen derartige Untersuchungen trotz der relativ kleinen Cortisondosen auf-
ganz unbedenklich, da sie die Gefahr der vorzeitigen Manifestierung eines Diabetes
in sich bergen (S. 355). Als Richtschnur der Prophylaxe hat der Satz von ALLVY
zu gelten „*Maßigkeit in allem*“. Zu bevorzugen ist eine lacto vegetabile Ernährung.
Süßigkeiten sollten niemals in größeren Mengen genossen werden. Unter allen Um-
ständen ist das Auftreten einer Fettsucht zu vermeiden! Genußgüter müssen ent-
schränkt werden. Regelmäßige Ausspannung und ausreichende Muskelarbeit sind
notwendig. Berufe mit sitzender Lebensweise sind ungünstiger als solche mit glei-
zeitiger körperlicher Betätigung. Es ist wichtig, während einer Schwangerschaft bei
Infekten und anderen Erkrankungen stets den Urin zu untersuchen und bei Glucose
Blutzuckerbestimmungen und Traubenzuckerbelastungen durchzuführen.

Sehr segensreich wirkt sich für Zuckerkrankte ein eingehender Unterricht über
Wesen und Behandlung der Krankheit aus. Er wurde von JOSLYN schon seit dem
Jahre 1915 durchgeführt. Den besten Beweis für die Notwendigkeit des Unterrichts
erblickt JOSLYN in der Tatsache, daß von den in seiner Behandlung stehenden
300 zuckerkranken Ärzten die über eine genaue Kenntnis ihrer Erkrankung ver-
fügten, kein Todesfall am Coma beobachtet wurde. Wertvoll unterstützt wird die
Aufklärung des Kranken durch für den Laien geschriebene Ratgeber (JOSLYN 1953
BENTHAM 1955).

Einer fortlaufenden Überwachung der Zuckerkrankheit dienen die *Diabetiker-
sorge* und *beratungsstellen*. Diese Einrichtungen können aber nur dann von Nutzen
sein, wenn sie in enger Fühlungnahme mit den praktischen Ärzten und den Ver-
sicherungsträgern arbeiten. Die Form der Zuckerkrankenfürsorge oder besser, nach
sorge“ richtet sich nach den gegebenen örtlichen Verhältnissen. Zum Teil wird sie
durch Überwachungsstellen in den Krankenhäusern, zum Teil durch gut geschulte
Diabetesschwester, die die Kranken nach ärztlichen Anweisungen in ihren Häu-
sungen betreuen, durchgeführt. In größeren Städten (z. B. Berlin und Hamburg)
sind Diabetikerzentralen geschaffen worden. Sie haben in Zeiten der Not, wo es drin-
gend auf ankan Nahrungsmittel und Insulin gerecht zu verteilen, hervorragendes ge-
leistet. Unter normalen Lebensbedingungen ist es besser, die Nachsorge in einer Groß-
stadt zu dezentralisieren. Ideal wäre es, die Überwachung durch die praktischen
Ärzte oder Fachinternisten ausführen zu lassen. Das scheitert aber meist an einer
ungenügenden Ausbildung in Diabetesfragen und an dem Fehlen entsprechen-
der Laboratoriumseinrichtungen. Jedenfalls müssen Ärzte und andere Diabetiker-
beratungsstellen ohne längere Anmarschwege von den Kranken erreicht werden kön-
nen, um wirkliche Nuchternblutzuckerbestimmungen zu ermöglichen.

Es ist für Zuckerkrankte oft schwierig, sich nach einer klinischen Behandlung im
praktischen Leben wieder zurechtzufinden. So können infolge anderer Lebenswei-
se mühsam erzielte Einstellungen wieder zunichte gemacht werden. Um das zu vermei-
den sollte der Krankenhausaufenthalt möglichst abgekurzt und die weitere Über-
wachung den Beratungsstellen oder behandelnden Ärzten übertragen werden. Die
Schwierigkeiten suchen das von KATZ in Garz auf Rugen geschaffene Diabetiker-
heim in dem die Einstellung unter einer Arbeitstherapie durchgeführt wird, sowie die
Sommerlager für zuckerkranken Kinder, in denen auch Schulunterricht stattfindet.

beiden Typen des Insulinmangel und Gegenregulationsdiabetes (S 291 und Tab 55 auf S 292) Beim Gegenregulationsdiabetes sind die Sulfonylharnstoffe mit gewissen, noch zu besprechenden Einschränkungen stets wirksam Sie versagen fast ausnahmslos beim Insulinmangeldiabetes jugendlicher und älterer asthenischer Menschen Wir heilten sogar daß mittels der oralen Therapie eine Differenzierung der beiden Diabetesformen möglich ist erfolgreiche Behandlung spricht für das Vorliegen eines Gegenregulationsdiabetes Versagen für einen Insulinmangeldiabetes

Bezüglich der Erfolgsquoten bezogen auf die Gesamtzahl der Diabetiker, ist man auf Schätzungen angewiesen da sich heute kaum mehr ein Kliniker finden dürfte der seine Patienten auslesefrei behandelt Wir kamen in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern zu dem Ergebnis daß man etwa 40% aller Diabetiker erfolgreich auf BZ 50 und D 860 einstellen kann

Der Therapieerfolg ist von verschiedenen Faktoren abhängig

Eine entscheidende Rolle spielt das *Lebensalter* Als untere Grenze wurde bisher das 40 bis 50 Lebensjahr angenommen Nach unseren Erfahrungen sind die Präparate bei 35 bis 45jährigen in annähernd gleicher Weise wirksam Dagegen stellen Behandlungserfolge bei jugendlichen Zuckerkranken bis zum 30 Lebensjahr seltene Ausnahmen dar

Die *Bedeutung konstitutioneller Faktoren* wird verschieden beurteilt Wir halten sie für sehr wichtig Eine exakte Konstitutionsdiagnose ist wohl nur in einem kleinen Teil der Fälle einfach zu stellen In der Praxis reicht der klinische Gesamteindruck vollkommen aus Die Zahl der Therapieerfolge bei Patienten von sthenischem oder indifferentem Konstitutionstyp ist größer als bei den asthenischen

Neben dem Lebensalter und dem Konstitutionstyp ist die *Dauer einer vorangegangenen Insulinbehandlung* — nicht wie wir früher annahmen die Dauer des Diabetes — entscheidend Ältere Patienten vom sthenischen und indifferenten Typ lassen sich sofern sie noch nicht mit Insulin vorbehandelt waren fast alle (90%) auf die orale Therapie einstellen Schon nach relativ kurzer Insulintherapie (unter zwei Jahren) versagen die Sulfonylharnstoffe bei jedem vierten Patienten nach drei bis fünf Jahren kann nur noch die Hälfte erfolgreich behandelt werden und nach längerer Insulinbehandlung überwiegen die Mißerfolge Bei Anwendung hoher Insulindosen geht die Möglichkeit zu oraler Einstellung rascher verloren als bei niedrigen Die Versager nach längerer Insulintherapie glauben wir mit einer Inaktivitätsatrophie der B Zellen verursacht durch das Insulin erklären zu können Wir sind heute der Ansicht daß der Diabetes des älteren Menschen von vitalen Indikationen abgesehen im allgemeinen nicht mit Insulin behandelt werden sollte.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren fanden auch wir in letzter Zeit eine Anzahl von Diabetikern bei denen es nach anfänglicher guter Wirkung der oralen Mittel zu einem allmählichen Nachlassen kam (*Spätersager*) Meist handelt es sich dabei um asthenische und bereits länger mit Insulin behandelte Patienten Wir glauben daß in diesen Fällen die Störung im Kohlenhydratstoffwechsel sich nicht wegen sondern trotz der Tabletten verschlimmert hat daß die Zerstörung der B Zellen auf Grund der Konstitution oder der Insulinbehandlung unaufhaltsam fortschritt Hier liegen die Verhältnisse ähnlich wie beim jugendlichen Diabetiker bei dem sich — wenn auch wesentlich schneller — schicksalsmäßig aus einem Gegenregulations- ein Insulinmangeldiabetes entwickelt Wie oft man in Zukunft mit Spätersagern zu rechnen hat läßt sich heute noch nicht übersehen

Spontanhypoglykämie

mehrständigen Esspausen im Anschluß an reichlichen Zuckergenuß (s. Traubenzuckerbelastung S. 299). Funktionelle Hypoglykämien werden bei Vagotonikern beobachtet. MYRTHALER nimmt als Ursache ein Versagen der CANNON'schen Notfallreaktionen an. Wegen der Unklarheit der Beschwerden — Schwäche, Kopfschmerz, Benommenheit, Magenschmerzen — werden sie oft verkannt. Während der Lactation können Spontanhypoglykämien auftreten.

In den Hungerjahren kam es bei großen Teilen der Bevölkerung zu beträchtlichem Absinken der Nuchternblutzuckerwerte, nach WIELE im Ruhrgebiet innerhalb eines Jahres durchschnittlich von 0,095% auf 0,065%. Man nimmt an, daß dabei z. T. Glukogenmangelzustände der Leber, z. T. zentrale Regulationsstörungen im Zwischenhirn Hypophysenvorderlappen System (BERTHAU, 1948) eine Rolle spielen. Schon 40 JAHRE beobachtete bei seinen Hungerkuren beim Diabetes Todesfälle infolge von Hypoglykämien. Bei chronisch unterernährten Zuckerkranken sahen WEINER und ARONSON HONVOSTEL, HOPKINSON u. a. schon nach minimalen Insulindosen tödliche Hypoglykämien. Mitverantwortlich für die Schwere dieser Komplikation ist die glykogenarme Leber des Dystrophikers.

Diese Beobachtungen leiten über zu den Spontanhypoglykämien im Verlauf endokriner Krankheiten. Auf die Bedeutung der Hypophyse wies zuerst HOLLSTADT hin. Seine hypophysenlosen Hunde waren außerordentlich insulinempfindlich. Beim Menschen kommt es im Verlauf der Simmond'schen hypophysären Kachexie (S. 82) bei hypophysärem Infantilismus und bei der echten Dystrophia adiposogenitalis (S. 6) zu starken Blutzuckerverminderungen. Dasselbe beobachtet man gelegentlich bei Vorbus Addison und Myxödem. Typische hypoglykämische Anfälle mit profusem Schwitzen und Blutzuckerwerten von 24 mg% und 30 mg% sind in einzelnen Fällen von Nebennierenrindentumoren beschrieben worden. Hypoglykämien können auch ganz besonders im Anschluß an Muskelarbeit, bei Hyperthyreosen, bei der Tetanie auf der Basis von Hyperventilation bei Asthenikern als Frühsymptom vor der Manifestierung eines jugendlichen Diabetes in Erscheinung treten.

Endogen bedingte Spontanhypoglykämien findet man als Begleitsymptome von Leber, Magen, Darm-, Nerven und Geisteskrankheiten.

Das Vorkommen tödlicher, glykopriver Intoxikationen "infolge Leberschädigungen" wurde zuerst von FISCHER (1925) beim Eckschen Fistelhund beschrieben. In der Literatur liegen zahlreiche Mitteilungen über schwere Hypoglykämien im Verlauf der verschiedensten Leberkrankheiten (Carcinome, Cirrhosen, chronische, aber auch acute Hepatitiden) vor. Sie beruhen auf Störungen der Glykogen- und Glykoneogenie. Auf die Spontanhypoglykämien bei der Glykogenspeicherkrankheit soll im nächsten Abschnitt (S. 367) eingegangen werden. Unterzuckerungen bei Magenkranken werden auf verschiedene Weise erklärt, teils führt man sie auf Resorptionsstörungen zurück, teils z. B. beim penetrierenden Ulcus, auf Reizzustände des Pankreas. Es ist bekannt, daß Pankreatitiden und Pankreassteine mit beträchtlichen Hypoglykämien einhergehen können. Dafür werden Hypersecretionen des Inselorgans infolge reflektorischer Einwirkungen auf den Vagus verantwortlich gemacht. In diesen Fällen verschwinden die Hypoglykämien nach Heilung der Pankreaskrankheit. Gelegentlich kann es aber auch infolge des chronischen Reizzustandes zur Adenombildung kommen. Es erscheint uns durchaus möglich, daß die Adenome nicht als primäre Erkrankung aufzufassen sind, sondern daß hier sekundäre Reaktionen als Folgeerscheinungen entzündlicher Affektionen oder hormonaler Fehlsteuerungen vorliegen (BERTHAU 1951).

Allgemeine Maßnahmen bei Zuckerkranken

Behandlung mit *Vitaminen* ist nur so lange erfolgversprechend, wie der Organismus an ihnen verarmt ist. Mit einer Auffüllung der Vitaminreserven hört auch ihre toleranzsteigernde Wirkung auf. Man soll die Vitamine möglichst in natürlicher Form geben. Das geschieht bei der neuzeitlichen Diät mehr als früher. Zusätzlich kommen Vitaminpräparate der II Gruppe vorübergehend in Frage.

Hormone können von großem Nutzen sein. Das gilt in erster Linie von den Sexualhormonen zur Überwindung gewisser Formen der Insulinresistenz (PETRIDES, COXSTAN U a.) (S. 345) und zur Behandlung der Spätschäden von Seiten des Kapillarsystems (S. 312) glandotroper Hormone. Wir nur in ganz

Vorsicht ist bei der Anwendung von Nebennierenrindenhormonen (S. 351) geboten. Es ist bekannt, daß es nach Verabfolgung von ACTH und Cortison zu Glucosurien, aber auch zur Manifestierung eines Diabetes kommen kann. Demgegenüber gibt es vereinzelte Mitteilungen, nach denen sich unter Cortison die Stoffwechsellaage bessern soll.

Besonders eindringlich ist vor der Anwendung von Schilddrüsenhormonen bei adipösen Diabetikern zu warnen.

Bei vegetativ labilen Zuckerkranken führen *sedierende Mittel* oft zu einer Beruhigung der Stoffwechselschwankungen.

Fermentpräparate, Pepsin, Pancreastrockenpräparate u. a., sind bei dyspeptischen Störungen gelegentlich von Nutzen.

Eine *seelische Betreuung* des Zuckerkranken ist von großer Wichtigkeit. Es ist notwendig, von vornherein beruhigend einzuwirken, damit sich das Gefühl des Krankseins möglichst nicht festsetzt. Man sollte jedem Diabetiker klar machen, daß er bei konsequenter Durchführung aller gegebenen Maßnahmen niemals an der Stoffwechselstörung zu sterben braucht. Auf der anderen Seite muß man aber darauf hinweisen, daß sich Spätkomplikationen nur dann vermeiden lassen, wenn von vornherein eine energische Behandlung durchgeführt wird.

Die Lebensweise muß eine möglichst natürliche sein. In der Tabelle 60 sind die wichtigsten Lebensregeln für Diabetiker zusammengestellt.

Von besonderer Wichtigkeit ist für jeden Diabetiker eine ausreichende *Muskelarbeit*. Die steigert die Kohlenhydratverbrennung und führt zur Verbesserung der Stoffwechsellaage. Die Einstellung eines Zuckerkranken muß deshalb die im täglichen Leben ausgeübte körperliche Betätigung berücksichtigen. Erfolgt die Festsetzung der Insulinmengen klinisch, d. h. in Ruhe, so kann es nach Wiederaufnahme der normalen Tätigkeit zu hypoglykämischen Schocks kommen. Stark ermüdende Arbeit insbesondere sportliche Rekordleistungen, sind unter allen Umständen zu vermeiden. Geeignet sind Spaziergänge, vorsichtiges Bergsteigen, langsames Radfahren, Reiten u. a. Bei Schwerzuckerkranken muß die körperliche Betätigung zunächst sehr vorsichtig dosiert werden.

Jeder Zuckerkranke sollte einmal im Jahr gründlich ausspannen. Bei der heutigen großzügigen Ernährung kann er seinen Urlaub dort verbringen, wo er glaubt, sich am besten erholen zu können. Sanatoriumskuren sind nur bei besonders schweren Fällen erforderlich.

An vegetativen Symptomen sind zu nennen, plötzlicher Heißhunger, zunehmende Muskelschwäche, Tremor, Tachycardie, Hitzewallungen, Kopfschmerz und Brechreiz, gelegentlich auch präcordiale Schmerzen wie bei der Angina pectoris. Zentral nervöse Ausfälle bestehen in Sprachstörungen wie bei Betrunkenen, Ohnmachten, Bewußtlosigkeit, tonisch klonischen Krämpfen oder Lähmungen wie bei Apoplexien, Blasen- und Mastdarmstörungen, Hyperkinesen und Athetosen. Als Zwischenhirnsymptome beobachtet man gesteigerte Magensecretion, Temperaturerhöhungen, Kollapse sowie Seh- und Hörstörungen. Psychische Veränderungen können wechselvolle Bilder bieten. Insulinspsychosen gehen einher mit Bewußtseinsstörungen bis zum schweren Bewußtseinsverlust. Dämmerzustände, manische und depressive Verstörungen sind oft kombiniert mit neurologischen Ausfällen, die auf vorübergehende Schädigungen der Pyramidenbahn oder des Stammhirns schließen lassen. Bei längerem Bestehen sind die Kranken reizbar, schwerfällig im Denken, oft widerstrebend und bosartig.

Die pathologische Anatomie dieser Zustände (Literatur bei HORNER, ERSSON) sowie die Dauerschäden des „therapieresistenten Schocks“ (KAYE) sind auf S. 347 beschrieben worden.

Die Diagnose wird oft erst spät gestellt. Die Einweisung der Kranken in die Klinik erfolgt wegen Hirntumor, Epilepsie oder Psychose. Der Nuchternblutzucker liegt nicht selten zwischen 20 mg% und 40 mg%. Den wichtigsten Hinweis für die Diagnose geben die Anamnese und das klinische Bild. Das führende Symptom sind die zunehmenden Anfälle von Bewußtlosigkeit mit psychischen und vegetativen Begleiterscheinungen in der Nacht und den Morgenstunden. Bei anderen Fällen treten sporadische Anfälle von kürzerer Dauer in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr auf. Am einleuchtendsten für die Diagnose ist die von WILDER angegebene Hungerprobe. Sie kann mit großer Regelmäßigkeit einen hypoglykämischen Schock auslösen. Patienten mit neurogener Hypoglykämie bleiben dabei anfallsfrei. Den Funktionsprüfungen des Inselorgans kommt weniger große Bedeutung zu. Traubenzuckerbelastungen können die verschiedensten Verläufe zeigen. Diabetische Kurven einerseits und schwere hypoglykämische Reaktionen im Ablauf. Was für die Traubenzuckerbelastungen gilt, trifft auch für Funktionsprüfungen mit Adrenalin und Insulin zu. Vor letzterer ist zu warnen, da es zu tödlichen Hypoglykämien kommen kann. Wichtige Hinweise können Untersuchungen mit Hilfe des Elektroencephalogramms geben. Das typische Befunde zeigt, liefern Elektrocardiographisch beobachtet man ST-Depressionen, abgeflachtes bis negatives T, QT-Verlängerungen und Reizleitungsstörungen. Sie werden mit einer Kaliumabnahme im Blut, die bei schweren Fällen nicht vermißt wird, erklärt.

Die Therapie des akuten Anfalls besteht in sofortiger oraler oder parenteraler Kohlenhydratzufuhr. Intravenöse Gaben von 1. Glutaminsäure sollen im hypoglykämischen Coma die Bewußtseinsstörungen bei einem großen Teil der Fälle beseitigen (MAYER-GROSS und WALKER). Verschiedene medikamentöse Maßnahmen wurden mit mehr oder weniger Erfolg versucht. Alloxan (150–250 mg/kg Körpergewicht intravenös) erwies sich als wirkungslos. Bei größeren Dosen fanden sich Zerstörungen der normalen B-Zellen. Besserungen wurden beschrieben nach Thyroxin, diabetogenen Hypophysenhinterlappensextrakten, Coffein u. a. Auch Versuche mit Cortison wurden mit wechselnden Erfolgen durchgeführt. Von KARSCH ist die bemerkenswerte Beobachtung mitgeteilt worden, daß es während einer Schwangerschaft zu einer vollkommenen Remission gekommen ist. Er erklärt das mit einer erhöhten Leistungsfähigkeit der

men vorherigen Gewohnheiten zurückzukehren. Ist das Insulin einmal abgesetzt worden, so muß man nach der Rückkehr aus dem Urlaub mit der Einstellung wieder von vorn beginnen.

Wertlose „Antidiabetica“

Es sei nochmals betont, daß es außer den genannten Sulfonylharnstoffderivaten bislang kein Mittel gibt, welches das parenteral zugeführte Insulin ersetzen kann. Man kann sich gar nicht scharf genug gegen die kritiklose Propagierung zahlreicher nutzloser Medikamente wenden, die das Insulin ersetzen sollen, oder denen man Wirkungen auf die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zuschreibt.

Alle Versuche, das Insulin durch Resorptionsvermittler oral zur Wirkung zu bringen, sind gescheitert. Das neuerdings propagierte Pancreasmellin Neu sowie Insuline mit Zusatz von Hyaluronidase (KLOTZBÜCHER 1952) sind wirkungslos. Dasselbe gilt von Organextrakten verschiedener Art. Die von NIEHAUS propagierte Frischzellentherapie ist für den Diabetes abzulehnen (RIETSCHEL), nicht allein wegen der Übertragungsmöglichkeit pathogener Keime, sondern auch aus grundsätzlichen Erwägungen. Wir selbst scheuten uns, diese Therapie nachzuprüfen, sahen aber einige Fälle, die andernorts teils ohne, teils mit dem Erfolg von Stoffwechselverschlechterungen behandelt worden waren. Insulinartige Stoffe aus pflanzlichen Geweben, von COLLIP als Glucokinine bezeichnet, ließen genau so wie die verschiedenen „Diabetikertees“ praktische Erfolge vermissen. Schwefelpräparate sowie Metalle in minimalen Dosen (Nickel, Cobalt, Zink, Magnesium, Kupfer u. a.) zeigten keine Wirkung auf den Stoffwechsel. (Andererseits besteht kein Zweifel darüber, daß z. B. Zink und Magnesium durch Beimischung zum Insulin (S. 340) dessen Wirksamkeit steigern können.) Porphyrinderivate und Chininpräparate (Sucontrol) sind wirkungslos. Vor 25 Jahren wurden von FRANK Guanidinderivate, vor allem das Synthalin, in die Therapie eingeführt. Nach neueren Auffassungen (KILCHAU) führen die Guanidinderivate zu selektiver Zerstörung der A-Zellen. Als Therapeutica sind sie ihrer Nebenwirkungen, Erzeugung von Insulinresistenz, Erhöhung der Nierenschwelle, Schädigungen des Magens, Darmkanals der Leber und der Nieren, abzulehnen. Das gilt auch für das kürzlich für leichtere Fälle empfohlene Guabetan.

Diabetes mellitus im Kindesalter

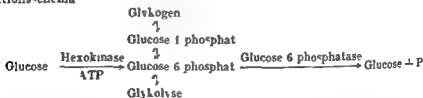
Zwischen der Zuckerkrankheit des Erwachsenen und des Kindes bestehen keine prinzipiellen Unterschiede. Beim kindlichen Diabetes handelt es sich stets um einen Insulinmangeldiabetes (S. 291). Seine Manifestation zeigt meist Beziehungen zu den Wachstumsorganen. Vor oder während des Auftretens des Diabetes sieht man bei vielen Kindern Zeichen verstrickten Wachstums sowie hypoglykämische Zustände. Im Säuglingsalter ist die Zuckerkrankheit extrem selten. Der jüngste in der Literatur beschriebene Fall betrifft einen 4½ Monate alten Säugling.

Bei schwer einstellbaren und ungenügend behandelten diabetischen Kindern kann es zur Ausbildung eines Krankheitsbildes kommen, das nach seinem Entdecker als „Syndrom Mauriac“ bezeichnet wird. Kleinwuchs und starke Vergrößerung der Leber, die sehr glykogen- und gleichzeitig fettreich ist. Dieses Syndrom stellt vielleicht ein Bindeglied zwischen dem Diabetes mellitus und der Glykogenspeicherkrankheit (S. 363) dar. HANAUER konnte für beide Krankheiten einen gemeinsamen Erbfaktor nachweisen. Man findet das Syndrom Mauriac oft zusammen mit anderen Regula-

Tabelle 61 Zusammenfassung der Glykogenspeicherkrankheiten (nach REICHT)

Typ	I	II	III	IV
Befallenes Organ	Leber Niere	Herzmuskel Zunge Gehirn	Leber (Cirrhose) reticuloendotheliales System	Leber Muskul.
Alter bei Beginn der Krankheit	Neugeboren Sauglingsalter	Neugeboren Sauglingsalter	spätes Sauglingsalter	spätes Sauglingsalter
Alter beim Tod	Verschieden je nach der Schwere	während der ersten 8 Monate	1—10 Jahre	?
Hypoglykämie Ketose Hyperlipämie	sehr stark	keine	keine	mäßig
Reaktion auf Epinephrin	keine oder geringgradig	normal	geringgradig und verzögert	geringgradig
Glykogenstruktur	normal	normal	abnorm lange Seitenketten	abnorm kurz Seitenketten
Enzymveränderungen	Glucose 6-phosphatase ist vermindert oder fehlt vollkommen	keine gefunden	wahrscheinlich verminderte Aktivität des die Verzweigung besorgenden Systems (brancher)	wahrscheinlich verminderte Aktivität des die Aufhebung der Verzweigung besorgenden Systems (debrancher)

CORI und CORI (1902) haben gezeigt, daß bei der Glykogenspeicherung in der Leber ein Mangel an Glucose-6-phosphatase vorliegt. Dadurch wird in dem allgemeinen Reaktionschema



ein wesentlicher Abbauweg des Glykogens, nämlich zur Glucose, unterbrochen und das Gleichgewicht aller enzymatischen Reaktionen so gestört, daß es zur Ansammlung mit Glykogen kommt. Auch die fast immer vorhandene Hypoglykämie wird durch den Befund erklärt, da die phosphatatische Spaltung des Glucose-6-phosphats in der Leber normalerweise die wichtigste Quelle der Blutglucose darstellt.

Die Ursache der Speicherung liegt also in einer Veränderung des Fermentgehaltes der Zelle. Die gesamte Reihenfolge der pathogenetischen Ereignisse lautet: Anomalie (enzymatische) Zellstruktur \rightarrow Stoffwechselstörung \rightarrow Speicherung \rightarrow Veränderung der Zellform und Beeinträchtigung des Organes (ZOLLNER). Da die Krankheit mit größter Wahrscheinlichkeit erblich ist, wird man eine genetische Fehlsteuerung der Enzymsynthese als Ursache anzusehen haben (S. 638).

Die Krankheit beginnt bei der Geburt oder im Säuglingsalter mit einer oft asymptomatischen Hepatomegalie. Die Milz ist nicht vergrößert, ein differentialdiagnostisch

serischen Verfassung Getrübt wird die Prognose des kindlichen Diabetes durch die Spätkomplikationen. Sie können sich schon fröheinstellen als beim Erwachsenen und treten dann oft in besonders schwerer Form auf. Wirtz fand bei 380 jugendlichen Diabetikern in 93% Gefäßschaden (75% Retinopathien, 55% Niereninsuffizienz, 7% Coronarsklerose und 25% cerebrale Insulte). Es ist zu hoffen daß durch die moderne Therapie des Diabetes auch die Spätschaden einmal ihren Schrecken verlieren werden.

Prognose und Prophylaxe des Diabetes mellitus

Überall auf der Welt hat die *Diabetesmorbidity* zugenommen und ist noch im weiteren Ansteigen begriffen. Diese Zunahme geht der Industrialisierung eines Landes parallel (S. 296). Am höchsten liegen die Zahlen in den USA. Joslin stellt eine Häufigkeit von 1% fest und vermutet daß noch 1½% nicht erkannter Diabetesfälle hinzukommt. Wilkerson ermittelte bei systematischen Urinuntersuchungen ganzer Bevölkerungskreise auf 100 bekannte noch 75—100 unbekannte Fälle. Für England errechnete Himmelfarb daß die Diabetesmorbidity in 20 Jahren 1% betragen wird. Für Deutschland liegen gesicherte Zahlen nicht vor. Man schätzt sie für Westdeutschland mit 48 Millionen Einwohnern auf etwa 200 000—400 000 Diabetiker. Für Gesamtdeutschland mit 66 Millionen Einwohnern geben Knorre, Schliak und Mitarbeiter sogar 600 000—680 000 an.

Die *Letalität* hat in den letzten 15 Jahren durchschnittlich um 27% in den letzten 2½ Jahren um mehr als 50% zugenommen (Joslin). Das hat seinen Grund in der Lebensverlängerung der Menschen. Das durchschnittliche Lebensalter stieg seit dem Jahre 1914 von 46,7 auf 64,7 Jahre an. Die durchschnittliche Dauer des Diabetes von 4,9 auf 14,1 Jahre (Joslin). Die Diabetiker erleben heute ihre Spätkomplikationen und sterben an ihnen. Die Todesarten haben sich wesentlich geändert. Vor der Ent-

etwa 6%.

Die Zuckerkrankheit ist im allgemeinen unheilbar. Beim mit Fettsucht vergesellschafteten Gegenregulationsdiabetes gelingt es öfters die Erkrankung in das Stadium der Latenz zurückzubringen (S. 345).

Verlauf und Prognose des Diabetes hängen weitgehend von der Früherkennung und Frühbehandlung ab. Bei sachgemäßer Durchführung aller gegebenen Maßnahmen findet man eine große Tendenz zur Konstanz der Stoffwechsellage. Vernachlässigung der Diät und Komplikationen können den Insulinbedarf erhöhen. Während die Prognose des diabetischen Comas bei rechtzeitig eingeleiteter Behandlung sehr günstig ist, ist die der Spätschäden als schlecht zu bezeichnen.

Eine besondere Bedeutung muß der *Prophylaxe des Diabetes* zuerkannt werden. Interessante Beobachtungen zu dieser Frage haben Fajans und Cory gemacht. Sie führten bei Menschen aus diabetischen und aus gesunden Familien Traubenzuckerbelastungen durch. Bei der ersten Gruppe fanden sie in 19% bei der zweiten nur in 2% pathologische Blutzuckerkurven. Anschließend wiederholten sie die Funktionsprüfungen nach vorheriger einmaliger oraler Verabreichung von 100—125 mg Cortison. Dabei ergab sich bei 24% der Probanden aus belasteten und nur bei 3% aus

Der wichtigste Befund ist das sehr große Herz (das Herzgewicht beträgt das Fünffache der Norm und mehr) elektrocardiographisch findet man negative T Wellen ST Depressionen Linkstyp Die chemischen Untersuchungen geben keinen Hinweis auf Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels Zur Sicherung der Diagnose kommt eine Muskelbiopsie in Betracht Die Säuglinge sterben innerhalb der ersten acht Lebensmonate meist an Infekten Es ist keine Therapie bekannt

Anatomisch wird Glykogen vor allem im Herzmuskel gefunden Auch die quer gestreifte Muskulatur wird stark befallen besonders Zunge und Zwerchfell Die glatte Muskulatur ist häufig betroffen seltener das reticuloendotheliale System und die Epithelzellen der Drüsen des Darmes und des Pankreas Auch die Ganglien und das Zentralnervensystem speichern gelegentlich Glykogen Bemerkenswert ist daß keine proliferative Reaktion auf die Speicherung stattfindet Biochemisch konnte bis heute keine Anomalie der Enzymstruktur oder des Glykogens der befallenen Gewebe gefunden werden Die von SELBERG beschriebene *neuromuskuläre Form* die unter dem Bilde einer spinalen Muskelatrophie verlief ist vermutlich ein Teilsyndrom des Typs II

Der Typ III die *diffuse Glykogenose mit Lebercirrhose* kann auch als die Glykogen speicherkrankheit des reticuloendothelialen Systems bezeichnet werden Die Beschwerden der Patienten die frühestens gegen Ende des ersten Lebensjahres und oft erst später beginnen gehen alle von der Leber aus Vergrößerung des Abdomens Odeme Blutungsneigung Klinisch findet man neben der Lebervergrößerung eine Vergrößerung der Milz (im Gegensatz zu Typ I) Ascites Ikterus und Anämie werden beobachtet Die Laboratoriumsbefunde weisen ebenfalls auf die Leber hin Der Blutzucker ist niedrig die Glucosebelastungskurve verläuft flach und protrahiert nach Adrenalin kommt es zu geringer und verzögerter Blutzuckerausschüttung Die Patienten sterben vor dem zehnten Lebensjahr Die Therapieversuche sollten auf die Behandlung der Lebercirrhose der Blutungsneigung und der Anämie zielen

zu Typ I und II tritt an den Orten der Speicherung Bindegewebsneubildung auf Biochemisch ist die Krankheit durch ein pathologisches Glykogen gekennzeichnet das sich durch weniger Verzweigungen vom normalen Glykogen unterscheidet Es ist möglich daß diese Eigenheit dadurch zustande kommt daß das Ferment das die Verzweigung besorgt bei diesen Patienten fehlt Das pathologische Glykogen wirkt vermutlich als Fremdkörper

Der Typ IV wurde bislang nur einmal beobachtet Klinisch besteht große Ähnlichkeit mit Typ I doch ist die Verteilung des gespeicherten Glykogens eine andere vor allem die Muskulatur ist ausgiebig betroffen Einer der beiden Fälle lebt heute im Alter von 13 Jahren noch Es ist ein normal entwickeltes gesund aussehendes Kind Indes besteht Hepatomegalie mit Bromthaleimretention außerdem werden Hypoglykämie verminderte Reaktion auf Adrenalin Acetonurie und Hyperlipämie beobachtet

Biochemisch wurde in Biopsieproben ein Glykogen gefunden das vermehrt Seiten
Verfüg
bau des
n rasch
erreicht wird durch verminderte Aktivität des die Verzweigung aufbauenden Enzym
systemes (debrancher) gehemmt ist

Besondere Aufgaben der Diabetikerfürsorgestellen liegen in der Ehe und Berufsberatung. Allgemeine Regeln lassen sich dafür nicht aufstellen, da eine eindeutige Erbprognose nicht möglich ist. Schwerzuckerkrankte sollte man dringend vor einer Eheschließung warnen, da sich nicht nur die Anlage, sondern auch die Schwere des Diabetes vererbt. Bei einseitiger familiärer Belastung ist das Auftreten von Zuckerkrankheit bei den Nachkommen seltener als bei doppelseitiger. Bei doppelseitiger diabetischer Belastung ist von einer Ehe abzuraten. Bei Zuckerkranken mit bereits bestehenden Spätkomplikationen ist der Eheschließung dringend zu widerraten.

Berufe, die sich ungünstig auf die Stoffwechsellage auswirken sollten Diabetiker nicht ausüben. Dazu zählen solche mit wechselnden Arbeitszeiten (Reisende, wandernde Künstler u. a.). Ungünstig sind Berufe, bei denen sich Diatfehler nicht vermeiden lassen (Gastwirte, Koche, Bicker u. a.). Insulinbehandelte Diabetiker dürfen nicht auf Posten verwandt werden, auf denen durch das plötzliche Auftreten von Schocks sie selbst (Dachdecker, Bauarbeiter, Maurer, Telegraphenarbeiter, Feuerwehrleute, Schornsteinfeger, Bergsteiger, Hochofenarbeiter u. a.) oder die Allgemeinheit (Autofahrer, Straßenbahner, Lokomotivführer, Flieger, Weichensteller, Schrankenwärter, Steuerleute auf Schiffen u. a.) gefährdet werden.

Zur Wahrung ihrer Interessen haben die Zuckerkranken in fast allen Ländern unter ärztlicher Mithilfe Diabetikerbünde, die der International Diabetes Federation angeschlossen sind, gegründet. Sie geben für ihre Mitglieder lesenswerte Zeitschriften heraus. In Abständen von drei Jahren finden internationale Diabetikerkongresse statt, an denen die Leiter der Diabetikerbünde sowie bekannte Diabetesärzte teilnehmen.

Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus

Die Spontanhypoglykämie stellt das Gegenbild des Diabetes mellitus dar. Stets findet sich eine relative oder absolute Überfunktion der insulinproduzierenden Anteile des Pankreas. Dabei kann es sich um eine primäre Insulinmehrproduktion oder um einen sekundären Insulinismus infolge Versagens der Gegenregulationen handeln. Pathogenetisch kommen die verschiedensten Ursachen dafür in Frage. Ein Hyperinsulinismus liegt nur dann vor, wenn eine Überproduktion von Insulin infolge vermehrter Aktivität der Inselzellen besteht. In allen anderen Fällen sollte man von Spontanhypoglykämie sprechen.

Spontanhypoglykämie

Physiologisch können Hypoglykämien unter mannigfachen Bedingungen vorkommen. In den ersten drei Lebensjahren schwanken die Blutzuckerwerte infolge

und enthält das Fünffache an Insulin. Diese Differenzen gleichen sich bis zum vierten Lebensjahre aus. Bei Kindern bis zum zehnten Jahr liegen die Blutzuckerwerte relativ niedrig. Die Neigung zu Hypoglykämien ist groß, als beim Erwachsenen (Merttunen und Leskin).

Hypoglykämien ohne organische Ursache findet man oft nach erschöpfender Muskelarbeit (Marathonläufer) und infolge überschüssiger Insulinproduktion nach

- 2 (1950) 161 — GOFMAN J W JONES H H LINDGREN F T und LYON T Lipoproteins in Atherosclerosis Amer J Med 11 (1951) 358 — GRAYZEL H G und WARSHALL H B Clinic Survey of Vascular Complications in Juvenile Diabetes Mellitus Pediatrics 8 (19 1) 506 — GUEST G M und COCHRANE W Galactosemia or Galactose Diabetes Diabetes N Y 3 (1954) 330 — HANHART E Zur Vererbung des Diabetes mellitus Schweiz med Wschr 81 (1951) 112 — HARTROFT W E und WRENSHALL G A Correlation of Beta cell Granulation with Extractable Insuline of the Pancreas Diabetes N Y 4 (1955) 1 — HOLT J P und LIKENS F D W Carbohydrate Metabolism during Pregnancy Diabetes N Y 3 (1954) 1 — JACKSON W P U The Prediabetic Syndrome Large Babies and the (Pre) Diabetic Father J Clin Endocr 14 (1954) 1 — JOHN H J Up to Four Decades of Hyperglycemia in Diabetics without Loss of Carbohydrate Tolerance Metabolism 1 (1952) 400 — KADE H und DIETEL H Die Prognose der Schwangerschaft bei prädiabetischen und diabetischen Frauen Dtsch med Wschr 77 (1952) 673 — KEIDING N R Root H F und MARBLE A Importance of Control of Diabetes in Prevention of Vascular Complications J Amer Med Ass 160 (1950) 964 — KEIDING N R und TILLER E F Proteinbound Carbohydrate in the Serum of Diabetic Patients with and without Vascular Complications Diabetes N Y 4 (1955) 37 — KEMPNER W Radical Dietary Treatment of Hypertension and Arteriosclerotic Vascular Disease Heart and Kidney Disease and Vascular Retinopathy Gen Pract Kansas City 9 (1954) 71 — KIM HESTEL P und WILSON C Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney Amer J Path 12 (1936) 83 — KINSELL L W LAWRENCE L BALCH H E und WEIGAND K W Diabetes Metabolic and Clinical Observations in Diabetics N Y 3 (1954) 358 — KINSELL L W Effect

F W Zur

med Wschr 32 (1954)

— M
med
Diabe
FENBURG C A
with Estrogen
pathie Dtsch
Klinik der Ins

- N Y 3 (1954) 199 — PEEL J und OAKLEY J A Carbohydrate in Serum from Diabetic Patients with Vascular Complications J Clin Endocr 14 (1954) 1113 — PLANCHEREL P und MOESCHLIN S Über die Verträglichkeit der Fructose beim Diabetes mellitus Schweiz med Wschr 84 (1954) 78 — RANDEFATH E Zur Frage der intermetabolischen Störungen bei Diabetes mellitus Virchows Arch path Anat 303 (1953) 483 — N und STEINER P Spontaneous Diabetes in the Rat J Clin Endocr 14 (1954) 937 — ROZANZ H Verlaufsformen des Diabetes mellitus Dtsch Arch Klin Med 195 (1953) 111

sklerose D
ZANCA H

den H H und
Kidney Retinal

Hypoglykämien bei Sturzentleerungen nach Magenresektionen gehören zum sogenannten „dumping syndrome“. Nach kohlenhydratreicher Ernährung erfolgt an

Neurogene Hypoglykämien als Folge zentralnervöser Regulationsstörungen sind beschrieben bei der Epilepsie, der Encephalitis, bei Hirnverletzungen, Subarachnoidalblutungen und bei verschiedenen, insbesondere mit stuporösen Zuständen einhergehenden Geisteskrankheiten. Oft findet man sie bei der progressiven Muskel dystrophie.

Die Hypoglykämien nach Vergiftungen z. B. durch Tetrachlorkohlenstoff, Guanidin Phosphorhydrazin u. a. kommen als Folge von Leberschädigungen oder zentral regulatorischen Fehleinstellungen zustande. Guanidinderivate führen außerdem zu Schädigungen der β -Zellen (S. 357).

Ergänzend sei erwähnt, daß es sehr seltene familiär bedingte Hypoglykämien geben soll (ANDERSON).

Hypoinsulinismus

Als perniziöser Insulinismus (KATZCH) oder Zuckermangelkrankheit bezeichnet man Zustände, die auf einer primären Überfunktion des Inselorgans beruhen. Ursache sind für sie Tumoren oder Hyperplasien der Langerhansschen Inseln verantwortlich. Das Krankheitsbild ist durch fortschreitende und regulatorisch nicht ausgleichbare Anfälle charakterisiert. Während KATZCH im Jahre 1948 noch nicht einmal 100 Fälle aus dem Weltschrifttum zusammenstellen konnte, gaben VOSSCHILDE und BÄCHER 1953 eine Übersicht über 315 Fälle. Nach CAMPBELL findet man bei 900 Sektionen ein Insulom. Daraus geht hervor, daß eine große Anzahl von ihnen völlig symptomlos bleibt. Andererseits sind aber Todesfälle an sicherer Spontanhypoglykämie ohne den geringsten pathologisch-anatomischen Befund beschrieben worden. Die Adenome kommen bei beiden Geschlechtern gleichmäßig und in allen Altersstufen mit einer Häufung im fünften Lebensjahrzehnt vor. Sie finden sich meist im Schwanz des Pankreas und erreichen Hirsekorn- bis Bohnengröße. Sie können multipel auftreten. Oft sind sie so klein, daß sie sich bei der Operation nicht abtasten lassen. Eine maligne Entartung und die Bildung insulinproduzierender Metastasen vor allem in der Leber kommen vor.

Neben Adenomen gibt es auch insulinproduzierende Carcinome. Sie können im Gegensatz zu den Adenomen außerordentlich groß sein und sarkomähnliches Aussehen zeigen. Kurzlich beschrieben SKILLER und Mitarbeiter zwei derartige Riesentumoren, bei denen es sich um Spindelzellcarcinome der Inselzellen handelte. In anderen Fällen findet sich nur eine generalisierte diffuse Hyperplasie der Inselzellen. Dabei können die β -Zellen absolut und relativ stark vermindert sein und gelegentlich vollkommen fehlen.

Bei Dialetikern findet man Adenome gar nicht so selten. Es sind Beobachtungen beschrieben worden, bei denen primär eine Zuckermangelkrankheit bestand, aus der sich erst später ein Diabetes entwickelte.

Die klinischen Zeichen sind dieselben wie bei einer Insulinüberkürung, nur mit dem Unterschied, daß sie protrahiert verlaufen. Die Anfälle sind nicht unbedingt an einen bestimmten Blutzuckerwert gebunden. Besonders typisch und diagnostisch bedeutsam ist, daß die stärksten Anfälle während der Nacht oder vor dem ersten Frühstück auftreten.

Literaturverzeichnis

Glykogenspeicherkrankheiten — Zusammenfassende Darstellungen

- BECKHARDT K Die Speicherkrankheit In Handbuch der inneren Medizin 4. Auflage
3. Band 2. Teil S. 913 Berlin Göttingen Heidelberg 1952 — GRAFE E Die Glykogen-
speicherkrankheit In Handbuch der inneren Medizin 7. Band 2. Teil S. 301 Berlin Göt-
tingen Heidelberg 1955

Einzel Darstellungen

- ANDERSEN D H Studies on Glycogen Disease with a Report of a Case in which the
Glycogen was abnormal In A Symposium on the Clinical and Biochemical Aspects of Car-
bohydrate Utilization in Health and Disease Baltimore 1952 — BOHLAU E und BOHLAU
V Beitrag zum Problem der Glykogenspeicherkrankheit Dtsch. Zschr. Verdauungs-
krankh. 18 (1953) 115 — BRUNK J Zur Pathogenese der von Gierkeschen Glykogenspeicher-
krankheit Beitr. path. Anat. 111 (1951) 445 — CORI G T und CORI C F J Biol. Chem.
190 (1952) 661 — CORI G T Enzyme und Glykogenstruktur bei der Glykogenspeicher-
krankheit Österr. Zschr. Kinderh. 10 (1954) 38 — CORI G T Glycogen Structure and
Enzyme Deficiencies in Glycogen Storage Disease Harvey Lectures Series XLV III S. 145
New York 1952 53 — VAN CREVELD G Glycogen Disease Arch. Dis. Child. 27 (1952)
113 — FOMBERG G B Glycogen Storage Diseases Report of a Case with Abnormal Gly-
cogen Structure in Liver and Skeletal Muscle J. Pediatr. 42 (1953) 645 — HAYTHART E
Erbbedingtheit der Glykogenosen in Beziehung zum Diabetes mellitus Schweiz. med.
Wochschr. 77 (1947) 163 — RECAVT L Recent Developments in the Field of Glycogen
Metabolism and the Diseases of Glycogen Storage Amer. J. Med. 10 (1953) 610 — SZIL-
BERG W Zur Klinik und Pathologie der Glykogenspeicherkrankheit Dtsch. med. Wochschr.
77 (1952) 1020 — ULSTROW R A ZIEGLER M R DORDEY D und McQUARRIE I Metabolic
and Clinical Effects of Corticotrophin (ACTH) on Essential Glycogenosis (von Gierkes
Disease) Metabolism 1 (1952) 197 — WACHSTEIN V Glycogen Storage Disease (v. Gierkes)
Predominantly Involving the Heart Amer. J. Med. Sc. 214 (1947) 401 — ZOLLNER N
Die Speicherkrankheiten des Reticuloendothelialen Systems In Handbuch der Hamatolo-
gie Bd. 5 Im Druck

Schwangerschaftshypophyse von COXY wird eine kohlenhydratarme und eiweißreiche (120—140 g) Diät mit mittleren Fettmengen in drei Hauptabzügen empfohlen, andere erlauben größere kohlenhydratmengen in fraktionierten Dosen (PORTIS)

Die Methode der Wahl ist bei fortschreitendem perniciosem Insulinismus die Operation. Für ihre Indikationsstellung ist das klinische Bild wichtiger als einzelne Tests. Ein operativer Eingriff führt in 70% der Fälle zur Heilung, während unbehandelte Kranke in wenigen Jahren zugrunde gehen. Falls sich bei der Operation ein Tumor nicht finden läßt, muß das Pankreas vom Schwanzteil her teilreseziert (zwei Drittel bis drei Viertel) werden. Niemals darf diese Operation unterlassen werden (DE PEYSTER und GUCHRIEST). Auch bei Pankreashyperplasien ist die Teilresektion die Methode der Wahl. Bei Carcinomen ist eine totale Pankreasextirpation erforderlich. Die Kompen-sation macht bei permanentem Diabetes keinerlei Schwierigkeiten. Es sind Fälle beschrieben worden, wo nach lebensrettenden Operationen schwere nervöse und psychische Störungen zurückgeblieben sind. In diese Möglichkeiten muß man immer denken und darum bei gesicherter Diagnose rechtzeitig chirurgisch eingreifen.

Glykogenspeicherkrankheiten

Im Jahre 1929 beschrieb von GIERKE eine Krankheit, die durch Speicherung von Glykogen in Leber und Niere ausgezeichnet ist und die er Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose) nannte. In neuerer Zeit zeigte sich, daß von der eigentlichen von Gierkeschen Krankheit weitere Syndrome, die sich durch Glykogenspeicherung auszeichnen, auf Grund klinischer pathologischer und biochemischer Beobachtungen recht gut von einander abzugrenzen sind (Tab. 61). Nach ANDERSEN und nach G. COSS unterscheiden

tur

Hepatorenale Glykogenose (von Gierkesche Krankheit)

Die hepatorenale Glykogenose ist eine seltene, angeborene und recessiv vererbliche Stoffwechselanomalie, die ausschließlich im Kindesalter vorkommt und bereits den Säugling befallt.

Schon frühzeitig hat man festgestellt, daß der im Gegensatz zu normalen Verhältnissen hohe Glykogengehalt der Leber durch die postmortale Autolyse nicht angegriffen wird und bereits SCHÖNBERG hat beobachtet, daß das bei dieser Krankheit auftrittende Glykogen von normalen Lebern abgebaut werden kann, daß es sich also nicht um ein anomales Glykogen handelt, sondern daß eine Störung des Abbaues des Glykogens die Ursache der Glykogenansammlung sein muß. Von GIERKE vermutete eine Verminderung der hepatischen Diastase, während SIEGEL eine Verschiebung des Reaktions

Phosphatas

HAUSEN spr

stoffwechsel eingreifenden Phosphatase als Ursache der Glykogenspeicherung in Frage kommt, aber erst COSS und COSS konnten entsprechende einwandfreie Befunde erhalten und die Frage klären.

stisch wichtiges Zeichen. Das Krankheitsbild ist durch den Mangel an reaktionsfähigen Zuckern bestimmt. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Erbrechen, hypoglykämische Krampfanfälle und Coma können Frühsymptome sein. Im Verlauf der Krankheit kann es zu Zurückbleiben im Wachstum und Fettsucht kommen, auch die geistige Entwicklung bleibt meist zurück.

Der wichtigste Befund ist die Hepatomegalie: die vergrößerten Nieren sind ebenfalls oft palpabel. Der Blutzucker ist infolge mangelhafter Glykogenolyse auf fallend niedrig. Spontanhypoglykämien kommen sehr häufig vor. Die Traubenzuckerbelastung zeigt einen diabetischen Verlauf, da der Zucker nicht schnell genug assimiliert wird. Nach Adrenalin kommt es nicht oder nur verzögert zur Hyperglykämie, wohl aber zu einer Blutdrucksteigerung. Auch auf Glucagon steigt der Blutzucker nicht an. Das Verhalten des Stoffwechsels gleicht also den Qualen des Tantalus. In mitten eines Kohlenhydratüberschusses findet er keine Möglichkeit, sich den Zucker nutzbar zu machen. Es besteht eine starke Insulinüberempfindlichkeit.

Dem Mangel an verwertbaren Kohlenhydraten entsprechen die übrigen Laborbefunde. Im Blut sind vermehrt Ketonkörper nachzuweisen. Im Harn tritt Aceton auf. Man findet eine Hyperlipämie mit der dazugehörigen Vermehrung von Cholesterin und Neutralfett. Von den übrigen Befunden sind der meist erniedrigte Spiegel der Serumphosphate und der meist normale Ausfall von Leberfunktionsproben zu erwähnen.

Die Prognose ist im allgemeinen ungünstig. Die meisten Kinder sterben an intercurrenten Infekten. Manche erreichen das Erwachsenenalter. Spontanheilungen kommen vor. Es sind ganz vereinzelte Fälle beschrieben worden, bei denen sich später ein echter Diabetes mellitus entwickelte.

Therapeutisch versucht man durch häufige eiweißreiche, fettarme Mahlzeiten bei geringer Zufuhr von Kohlenhydraten den Energiebedarf zu sichern. Vor jeglicher Hormonbehandlung (ACTH (s. 144) CREFELD) Schilddrüsenpräparaten oder Hypophysenimplantationen (BOHLAU) wird gewarnt. Andere (ELSTROV und Mitarbeiter) verwenden ACTH und Cortison, um der Hypoglykämie entgegenzuwirken. Pathologisch-anatomisch findet man die Vergrößerung von Leber und Nieren durch Glykogenablagerung in den Parenchymzellen bzw. den Tubuli. Neben dem Glykogen tritt in der Leber häufig Fett auf. Im Pankreas kommt es zu einer Vermehrung der B-Zellen in den Nebennieren zu einer Markhypertrophie. Es ist wahrscheinlich, daß diese Veränderungen sekundärer Natur sind. Zwischen dem Diabetes mellitus und der Glykogenspeicherkrankheit bestehen genetische Beziehungen. Beim „Syndrom MAURICE“ (s. 357) kommen Glykogenspeicherkrankheit und Diabetes mellitus gemeinsam vor.

Biochemisch fanden COMB und COMB die oben beschriebene starke Verringerung der Aktivität der Glucose-6-phosphatase in allen Stellen von ihnen untersuchten schweren Fällen. In fünf leichteren Fällen war auch die Aktivität des Fermentes weniger stark vermindert; ein leichter Fall wies keine Verringerung der Enzymaktivität auf. Das Glykogen dieser Fälle hatte eine normale Struktur.

Seltene Glykosenosen

Die Erscheinungen des Types II der *cardialen Form* beginnen im frühen Säuglingsalter. Cardipulmonal- oder neurologische Symptome stehen im Vordergrund, nämlich intermittierende Cyanose, Dyspnoe, Fütterungsschwierigkeiten, Apathie. Das Krankheitsbild kann der Amotonia congenita ähneln, ebenfalls dem Mongolismus. Wegen der großen Zunge sollen manche Kranke an Hypothyreose denken lassen.

Bei der frei gewählten Kost hängt die Aufnahme von Eiweiß und damit die Lage des Stickstoffgleichgewichtes bei den verschiedenen Völkern und auch innerhalb eines Volkes bei den verschiedenen Berufsgruppen von vielen Faktoren ab vom Klima, von den erreichbaren oder den durch die Weltanschauung vorgeschriebenen Nahrungsmitteln, von der Beschäftigung und von der Zusammensetzung der Nahrung (Gehalt an Fetten, Kohlenhydraten, Vitaminen und anorganischen Salzen)

KROGH berichtet, daß die Eskimos ohne Schwierigkeit täglich 1 kg, in einzelnen Fällen sogar fast 2 kg mageres Fleisch verzehren. Das entspricht etwa 200—400 g Eiweiß. Ähnliches wird von den kaukasischen Hirtenvölkern behauptet. Auch die bauerliche Bevölkerung in Mitteleuropa soll noch relativ viel Eiweiß verzehren, 120—150 g täglich. Auf der anderen Seite gibt es Berufsgruppen in unseren Städten und Sekten in Indien, die mit 30—40 g Eiweiß täglich auskommen. In den Zeiten der Blockade war in Deutschland die Eiweißration auf 30—60 g eingeschränkt. Je weniger Eiweiß die Kost enthält, um so sorgfältiger muß sie ausgewählt und zusammengesetzt sein.

ROSE hat für sich selbst eine Diät zusammengestellt, die nur etwa 25 g Eiweiß enthält. Bei dieser Diät hat er jahrelang seine Gesundheit und seine Leistungsfähigkeit als Arzt bewahrt. Aber jedesmal, wenn er an einer Verdauungsstörung oder an einer Erkältung litt, wurde die Bilanz negativ, und er mußte die Diät mit einigen eiweißreichen Tagen unterbrechen.

Wenn man im Versuch von einem Gleichgewicht zu einem anderen wechselt, dann stellt sich das neue Gleichgewicht nicht sofort ein. Es verstreichen einige Tage, in denen die Bilanz entweder negativ oder positiv ist, negativ, wenn von einem höheren zu einem niedrigeren Gleichgewicht, positiv, wenn von einem niedrigeren zu einem höheren Gleichgewicht übergegangen wird. Im zweiten Fall wird Eiweiß in irgend einer Form zurückgehalten, in der es leicht verfügbar bleibt und sofort angegriffen werden kann, wenn die Umstände es verlangen. Einer dieser Umstände ist die geringe Zufuhr von Eiweiß mit der Nahrung. Wenn Eiweiß ganz weggelassen wird, scheiden die Versuchstiere um so mehr Stickstoff aus, je höher ihr Körpergewicht und je höher das Gleichgewicht war, auf dem sie vorher gehalten wurden. Die Fähigkeit Eiweiß zurückzuhalten, ist nicht bei allen Individuen derselben Art gleich gut entwickelt. Auch scheint die Art des Nahrungseiweißes selbst einen gewissen Einfluß zu haben, da von tierischem Eiweiß leichter etwas zurückgehalten wird als von pflanzlichem. Auch Casein eignet sich nicht so gut zur Anlage von Vorratseiweiß.

Wahrscheinlich können fast alle Organe Vorratseiweiß anlegen, insbesondere Leber, Herz, Niere und Skelettmuskel, Gehirn und Rückenmark offenbar nicht.

Es ist noch nicht ganz entschieden, in welcher Form dieses Vorratseiweiß vor kommt, sicherlich nicht als freie Aminosäuren und auch nicht als Speichersubstanz wie das Eiweiß in den Pflanzensamen. Wahrscheinlich baut das Organ einfach mehr eigenes Eiweiß auf. Dafür spricht, daß das Volumen der Leber bei eiweißreich ernährten Tieren zunimmt, ohne daß sich die prozentuale Zusammensetzung des Organs wesentlich ändert. Der Gehalt an Stickstoff und an Aminosäuren bleibt ungefähr gleich.

Bei der Leber hat man allerdings auch beobachtet, daß im Cytoplasma zahlreiche mit Pyronin färbare Körnchen auftreten, wenn die Versuchstiere — meist Ratten — eiweißreich gefuttern, und wieder verschwinden, wenn sie hungern. Diese Körnchen bestehen aus Ribonucleoproteiden und stellen wohl eine besondere Form

Das Maß der *Stickstoffausscheidung* im Eiweißminimum hängt von verschiedenen Faktoren ab. Einer davon ist die *Größe des Tieres*. Wenn man den ausgeschiedenen Stickstoff auf 1 kg Körpergewicht bezieht, so scheiden kleine Tiere im Verhältnis mehr aus. Beiläufig liegt also das endogene Eiweißminimum höher als bei größeren (5). Dasselbe ergibt sich aus Versuchen von SPRINSON und RITTENBERG (6) mit ^{15}N -Glycin, nach denen eine Ratte pro kg Körpergewicht etwa fünfmal mehr Eiweißstickstoff umsetzt als ein Mensch. Über die Beziehungen zum Grundumsatz sei auf Seite 31 verwiesen.

Ein anderer Faktor, der das Stickstoffminimum beeinflusst, ist die *Lufttemperatur*. Im allgemeinen wird bei höherer Temperatur etwas weniger Stickstoff ausgeschieden als bei niedriger (7). In solchen Versuchen verhält sich das endogene Stickstoffminimum ähnlich wie der Grundumsatz. Bezieht man beide auf 1 kg Körpergewicht, so bleibt ihr Verhältnis bei verschiedenen Temperaturen annähernd konstant. Bei 25° schied eine Maus in einem Versuch von TERROINE und SORG MATTER 0,0342 g N pro Stunde und kg aus, bei 30° 0,02695 g.

Ob die *Muskelarbeit* das endogene N Minimum beeinflusst, ist zweifelhaft (8).

Dagegen besteht eine Beziehung zwischen dem Eiweißstoffwechsel und dem *Mineralhaushalt*. Wenn Eiweiß angesetzt wird, werden gleichzeitig auch Salze zurückgehalten, die nötig sind, um dem Eiweiß den nötigen Quellungs- und Hydratationsgrad zu verleihen. So wird das Wachstum unterdrückt, wenn man einem Tier die Salze vorenthält (9). Ein erwachsenes Tier setzt unter Salzangel mehr Eiweiß um als bei salzhaltigem Futter (10). Zuviel Salz wirkt sich jedoch wieder ungünstig aus (11).

Wahrscheinlich wirkt sich der Salzangel noch mittelbar über das Neutralisationsbedürfnis auf den Eiweißstoffwechsel aus. Wenn zu wenig Basen zur Verfügung stehen, ist es unter Umständen möglich, daß mehr Ammoniak aus Desaminierungsprozessen zur Neutralisation der im Stoffwechsel gebildeten Säuren freigemacht werden muß (12). Ferner scheint allgemein die Eiweißbilanz der Gewebe negativ zu werden, wenn sie Kalium und Phosphat verlieren (S. 874).

Biologische Wertigkeit der Eiweißkörper

Wenn Eiweiß zugeführt wird, steigt meist die Stickstoffausscheidung im Harn. Deswegen ist es nur unter besonderen Bedingungen möglich, mit einer Eiweißmenge, die dem endogenen Stickstoffminimum entspricht, die Stickstoffbilanz auszugleichen. In der Regel muß erheblich mehr zugeführt werden. Mit manchen Proteinen ist überhaupt kein Gleichgewicht zu erreichen, weil ihnen die eine oder andere unentbehrliche Aminosäure fehlt. So enthält die Gelatine kein Tryptophan, Gliadin kein Lysin.

Sind alle unentbehrlichen Aminosäuren vorhanden, dann hängt es von deren Verhältnis ab, auf welchem Niveau das Gleichgewicht erreicht werden kann. Je niedriger dieses ist, um so höher ist die biologische Wertigkeit des betreffenden Proteins.

In der Regel ermittelt man die biologische Wertigkeit aber auf andere Weise und versteht darunter den prozentualen Anteil des resorbierten Nahrungseiweißstickstoffs, der vom Körper zurückgehalten, also wahrscheinlich in Organeiweiß umgewandelt wird.

Der Begriff der *biologischen Wertigkeit* wurde von H. THOMAS (13) geprägt. Um sie zu bestimmen, stellte er das Versuchstier oder die Versuchsperson für eine Woche auf

- and Peripheral Vessels of the Youthful Diabetics. *Amer J Digest Dis* 17 (1950): 19 — ROOF H F, MARBLE A und WILSON J L. Relation of Control of Diabetes to Vascular Degenerative Lesions in Young Diabetics. *Transact Amer Climat Clin Soc* 62 (1951): 1959 — SALTER J und BEST C H. Insulin as a Growth Hormone. *Brit med J* 15 (1953): 353 — SARRE H. Zur Pathogenese des nephrotischen Syndroms. *Dtsch med Wschr* 79 (1954): 1652 — 1653 — SAUER H und DISSLER A. Die Behandlung der diabetischen Neuritis mit Vitamin B₁₂. *Klin Wschr* 31 (1953): 960 — SELYE H. Annual Reports on Stress 1—3. Montreal 1951, 1952, 1954. — SCHETTLER H. Vorkrankheiten und Arteriosklerose. *Verh Dtsch Ges inn Med* (1954): 880 — STRICK G. Zur Pathogenese des diabetischen Caudalabschdens. *Schweiz med Wschr* 44 (1954): 1440 — STAVOY E R, JONES H W und MARBLE A. Coexisting Diabetes Mellitus and Addison's disease. *Arch int Med* 93 (1954): 911 — VIKEN G. Beitrag zur Kombinationskrankheit Diabetes und Tuberkulose. *Beitr Klin Tbk* 104 (1951): 436 — WENDEROOTH H. Zur Indikation erweichender Diät bei Diabetes mellitus. *Dtsch med Wschr* 79 (1953): 375 — WHITE P, KOBET P und DICKENS J. The Management of Pregnancy Complicating Diabetes in 1 of Children of Diabetic Mothers. *Amer Med Clin* 37 (1953): 481 — WHITE P. Diabetes in Pregnancy. *Rocky Mount int Med J* 51 (1954): 75 — WILSON J L, ROOF H F und MARBLE A. Prevention of Degenerative Vascular Lesions in Young Patients by Control of Diabetes. *Amer J Med Sc* 221 (1951): 479 — WORTHAM J T, HEDSTROM J W. Adrenalectomy in Human Diabetes. Effects in Diabetics with Advanced Vascular Disease. *Diabetes* 43 (1954): 46 — WRENTHALL G A, HARTROFT W S und BEST C H. Insulin Extractions from the Islets of Langerhans. *Histology* 1954: 444

Spontanhypoglykämie und Insulinismus — Zusammenfassende Darstellungen

- (GRAPP I Die Spontanhypoglykämie und der Hyperinsulinismus In Handbuch der inneren Medizin Band 2 Teil 5 33^e Berlin Göttingen Heidelberg 1955 — II PAER W Die Wirkung des Chlorkoniums auf das Gehirn Leipzig 1954 — KATZ G und I GILZOW Di. Krankheiten der Bauchspeicheldrüse In Handbuch der inneren Medizin 4. Aufl. Ge 1 Band 2 Teil 5 29 Berlin Göttingen Heidelberg 1953 — MARBLE A Hyperinsulinism in Juvenile Treatment (Insulinitis Mellitus) 9. Auflage S. 321 Philadelphia 1952)

Einzeldarstellungen

- ANDERSON R C, WELSH W S, BAUER F G und McQUARRIE Familiar Hypoglycemia of Probable Genetic Origin Amer J Human Genetics 2 (1950) 264 — BERTMAN I Ernährungsschäden im Standpunkt der zentralen Regulation Dtsch med Wochr 73 (1948) 76-68 — BERTMAN F Zur Pathogenese der Regulationsstörungen Dtsch m J Wochr 75 (1950) 134 — BIRNBAUM J R und KORYAT STEINMANN B Zur Entstehung der glykämischen Krämpfe Wochr kinderh 102 (1950) 49 — DEINER H und BRUNSWIGER W Zur Pathologie des peripheren Insulinismus Dtsch Arch Klin Med 197 (1951) 291 — FROSTEN F (Schlag) 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725

folgender Ableitung ergibt Endogener Stickstoff und Bilanzstickstoff machen zusammen den Harnstickstoff aus, d. h. es gilt die Gleichung:

$$(\text{Harn N}) = (\text{endogener N}) + (\text{Bilanz N})$$

Der Bilanzstickstoff ist nach dem obigen Schema gleich dem resorbierten Stickstoff *vermindert um den retinierten Stickstoff*. Bei negativer Bilanz ist letzterer gleich dem resorbierten Stickstoff multipliziert mit einer Konstanten K . Man kann somit die erste Gleichung umwandeln in

$$(\text{Harn N}) = (\text{endogener N}) + (1 - K) (\text{resorbierter N})$$

Diese Gleichung entspricht bei negativer Stickstoffbilanz einer Geraden mit der Neigung $(1 - K)$. Wenn K gleich 1 ist, wird $(1 - K)$ gleich 0, d. h. unter dieser Bedingung wird nur endogener Stickstoff und kein Bilanzstickstoff ausgeschieden. Mit anderen Worten: der gesamte resorbierte Stickstoff wird zurückgehalten. Für diesen Fall beträgt die biologische Wertigkeit 100. Im Versuch an Ratten trifft dies für das Eiweiß des Hühnerreies fast zu. Hier beträgt K 0,99 und die biologische Wertigkeit dieses Eiweißes für die Ratte ist $100 \cdot 0,99 = 99$.

Meistens ist K kleiner als 1. Wird die Hälfte des resorbierten Stickstoffs als Bilanzstickstoff wieder ausgeschieden, dann ist K gleich 0,5 und die biologische Wertigkeit gleich 50.

Für Milcheiweiß ist K gleich 0,857, für Sojabohneneiweiß gleich 0,494, die entsprechenden biologischen Wertigkeiten sind 86 und 49.

Neben dem Hühnerreie haben wir noch wertvolle Eiweißgemische in der Milch der Niere und der Leber, gute in den Muskeln der Schlachttiere und der Fische sowie in der Erdnuß und der Kartoffel, weniger gute in den Getreidekörnern und eßbaren Wurzeln, geringwertige in den meisten Nüssen und Gemüsen.

Der oben erwähnte Fehler, der durch die geleerten Proteinreserven verursacht wird, ist auch bei diesem Verfahren nicht ganz ausgeschaltet. Deswegen wird von einigen Autoren empfohlen, das endogene Minimum nicht bei einer eiweißfreien Diät zu ermitteln, sondern bei einer, die soviel Eiereiweiß enthält, daß die Bilanz gerade noch negativ bleibt. Dann wird aller resorbierte Stickstoff zurückgehalten, und die Reserven sind gefüllt, das fragliche Eiweiß wird somit unter Bedingungen geprüft, die den normalen nahekommen.

Die biologische Wertigkeit eines Proteins hängt von seinem Gehalt an Aminosäuren ab, insbesondere von dem an den *unentbehrlichen (essentiellen) Aminosäuren*, d. h. jenen, die der Organismus nicht synthetisieren kann. Die ersten Aminosäuren,

nigten Substanzen zusammengesetzt war. Die Ratten hatten auf, zu wachsen, ihrem Nahrungseiweiß eine der beiden Aminosäuren fehlte, begannen aber wieder, wenn die Aminosäuren zugelegt wurden. In breit angelegten Versuchen mit sehr sorgfältig gereinigten Präparaten hat W. C. Rose (18) dargetan, daß von den bekannten Aminosäuren acht für die Erhaltung eines erwachsenen Organismus notwendig sind und zwei weitere für den im Wachstum befindlichen. Es sind dies Lysin, Methionin, Leucin und Isoleucin. Die Organismus für den Bedarf des

Stoffwechsel der Eiweiße und Aminosäuren

Theoretischer Teil

Von

Kurt Felix

Der Eiweißstoffwechsel ist eigentlich der Stoffwechsel der Aminosäuren, denn bei der Verdauung werden die Proteine meist bis zu den Aminosäuren gespalten, und es sind — vielleicht abgesehen von einigen Polypeptiden — freie Aminosäuren, die bei der Resorption dem Stoffverkehr übergeben werden. Die resorbierten Verdauungsprodukte werden auf die einzelnen Organe verteilt. Dort treten sie entweder in den Stoffwechsel ein, in dem sie schneller oder langsamer zu Ausscheidungsprodukten abgebaut werden, oder sie werden in Organerweiß umgewandelt und erst später vom Stoffwechsel erfaßt. Stets findet man in den Organen eine kleine Menge freier Aminosäuren, die teils aus der Nahrung, teils aus abgebautem Organerweiß stammen.

Dieser ständige Strom von stickstoffhaltigem Material, der durch den tierischen und den menschlichen Organismus fließt, wird durch die Proteine der pflanzlichen und tierischen Nahrungsmittel unterhalten. Der Eiweißstoffwechsel ist bei vielen Krankheiten verändert, meist nur quantitativ, manchmal aber auch qualitativ. Die quantitativen Veränderungen ergeben sich aus der Bilanz des Eiweißstoffwechsels.

Zur Messung dieser Bilanz halten wir uns meist an den Stickstoff, wobei wir uns dessen bewußt sind, daß die Bilanz des Stickstoffs noch nichts über die des Kohlenstoffs und des Schwefels aussagt. Die Wege dieser drei regelmäßig in allen natürlichen Eiweißgemischen vorkommenden Elemente trennen sich teilweise im Stoffwechsel, und auch die Phosphorsäure, die in einigen Proteinen enthalten ist, hat ihr eigenes Schicksal. Das war schon den alten Physiologen bekannt und ist in den letzten Jahrzehnten durch Versuche mit Isotopen bestätigt worden.

Stickstoffbilanz

Die Bilanz wird in der Weise gezogen, daß wir den mit der Nahrung in Form von Eiweiß aufgenommenen Stickstoff dem gegenüberstellen, der in Harn und Kot ausgeschieden wird. (Was mit den Haaren, dem Schweiß, den Hautschuppen, dem Speichel und ähnlichen Produkten an Stickstoff verloren geht, kann außer unter bestimmten Umständen (S. 377), vernachlässigt werden.) Die Stickstoffbilanz kann ausgeglichen, positiv oder negativ sein. Im ersten Fall wird ebenso viel Stickstoff ausgeschieden wie aufgenommen wird, im zweiten weniger und im letzten mehr.

Stickstoffgleichgewicht

Bei normaler und zweckmäßiger Ernährung wird ebensoviel Stickstoff ausgeschieden wie aufgenommen wird. Dieses Stickstoffgleichgewicht kann bei Tier und Mensch mit sehr kleinen, aber auch sehr großen Mengen Eiweiß eingestellt werden.

Durchschnittlich scheidet ein Mensch im Tag etwa 1,3 g Stickstoff mit dem Kot und 13 g mit dem Harn aus. Der Kotstickstoff stammt aus nicht verdauten und nicht resorbierten Resten der Nahrung, aus der Darmflora und aus den in den Verdauungskanal entleerten Secreten.

tionen bis pH 6 verdauen was insofern günstig ist als der Duodenalinhalt häufig schwach sauer reagiert

Die zweite Proteinase des Pankreassaftes das *Chymotrypsin* hat ihr pH Optimum ebenfalls bei 8 und hydrolysiert vorzugsweise Bindungen deren Carbonylgruppe einem Tyrosinrest angehört. Das Tyrosin kann auch durch Phenylalanin, Tryptophan und Methionin ersetzt sein (41).

Auch *Chymotrypsin* spaltet Ester, jedoch nur die der aromatischen Aminosäuren insbesondere des Tyrosins z. B. Benzoyl-L-tyrosin-äthylester (42).

Das Ferment wird durch Fluoridäisopropylphosphat das wahrscheinlich mit einem seiner Serinreste reagiert (43) gehemmt.

Chymotrypsin ist kein einheitliches Ferment obwohl seine Vorstufe das *Chymotrypsinogen* das homogenste Protein ist das wir kennen. Man hat drei Komponenten voneinander getrennt die Molekulargewichte von 43000, 30000 und 27000 haben (44).

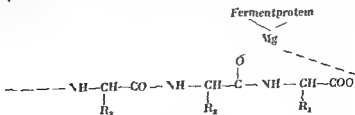
Jede der Proteinasen für sich allein spaltet die Proteine nicht sehr tiefgreifend. Wenn alle drei nacheinander einwirken entsteht eine Reihe größerer oder kleinerer Polypeptide die dann von den beiden *Polypeptidasen* weiter abgebaut werden. Aminosäuren werden — wenn überhaupt — nur vereinzelt frei. Im Pepsinhydrolysat des Thymushistons wurde freies Lysin gefunden (45). Von Bedeutung ist noch daß die beiden Proteinasen des Pankreas genuine Eiweißkörper angreifen die von Pepsin nicht vorgespalten worden sind. Deswegen ist bei Menschen deren Magenschleimhaut kein Pepsin mehr secerniert oder deren Magen entfernt werden mußte die Eiweißverdauung nicht wesentlich eingeschränkt.

Die *Carboxypolypeptidase* des Pankreassaftes Molekulargewicht 34300 spaltet vom Carboxylende der Polypeptide her eine Aminosäure nach der anderen ab. Die Art der Aminosäure die am Carboxylende steht hat einen gewissen Einfluß auf die Geschwindigkeit mit der die Bindung gespalten wird. Im raschesten wird Phenylalanin freigesetzt. Ihm folgen Tyrosin, Tryptophan, Leucin, Methionin, Isoleucin, Alanin, Glycin (46). *Carboxypolypeptidase* spaltet auch von Protaminen und anderen Proteinen Aminosäuren vom Carboxylende der Peptidketten her ab (47).

Vom Aminoende her werden die Aminosäuren durch die *Aminopolypeptidasen* des Darmsaftes abgespalten. Eines dieser Fermente (*Leucinaaminopolypeptidase*) spaltet besonders Peptide in denen die freie Aminogruppe dem Leucin angehört. Daneben gibt es andere die noch nicht näher untersucht sind (48). Einige von ihnen hydrolysieren nur Tripeptide andere nur Dipeptide.

Die *Carboxypolypeptidase* braucht für ihre Wirkung eine freie Carboxylgruppe und die *Aminopolypeptidase* eine freie Aminogruppe neben der zu spaltenden Bindung.

Dipeptide des Prolins in denen die Iminogruppe gebunden ist werden von einer besonderen Dipeptidase der *Prolidase* zerlegt. Daneben gibt es wahrscheinlich noch andere *Dipeptidasen*.



des Vorratseweißes dar (1). Dieses Vorratseweiß hat vielleicht Bedeutung für die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Infektionen und andere Schädigungen, da man glaubt, daß der Körper bei eiweißreicher Kost leichter Antikörper bilden kann als bei eiweißarmer Ernährung und im Hunger.

Positiv ist die Stickstoffbilanz normalerweise bei Kindern während des Wachstums, bei Patienten in der Rekonvaleszenz nach zehrenden Krankheiten und bei Frauen während der Gravidität.

Eine negative Stickstoffbilanz kommt nur unter besonderen Bedingungen vor wie z. B. Hunger, Unterernährung fieberhaften Krankheiten, nach Verbrennungen, Verwundungen und Operationen in der Bauchhöhle.

Die obere Grenze der Eiweißzufuhr, mit der ein Gleichgewicht noch bestehen kann, ist nicht scharf, sondern hängt von der Fassungs- und Verdauungskraft des Magen-Darmkanals ab.

Die untere Grenze ist dagegen durch die endogenen Stoffwechselzustände und durch die besonderen Eigenschaften des Nahrungseweißes bedingt.

Solange das Leben anhält, wird immer Eiweiß umgesetzt, es muß deshalb von außen zugeführt werden, um das Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Den *niedersten Eiweißumsatz* erreicht man dadurch, daß man Eiweiß in der Nahrung für einige Tage ganz wegläßt, den Bedarf an Energie reichlich mit Kohlenhydraten und Fetten deckt und außerdem für eine genügende Zufuhr von Vitaminen und Salzen sorgt. Unter solchen Bedingungen sinkt die tägliche Stickstoffausscheidung auf 1,7–3 g, was einem Eiweißumsatz von 9,4–10 g entspricht (2), ein erwachsener Mensch setzt in 24 Stunden 0,156–0,35 g Eiweiß pro kg Körpergewicht um (3). CATNACHT konnte die Stickstoffausscheidung auf 284 g pro Tag senken (2), den *niedersten Wert* haben BOOTHBY und SANDIFORD erhalten: 1,74 g/Tag, was 0,024 g Stickstoff pro kg Körpergewicht entsprach (3). Dieser *niederste Eiweißumsatz* entspricht dem, was M. RUNNER als *Abnutzungsquote* bezeichnet. Darin sind eingeschlossen die Eiweißverluste mit den Darmsekreten, den abgestoßenen Epithelzellen von Haut, Niere, Blase und Darm, ferner die Endprodukte der Stoffwechselprozesse, die nur von Eiweiß bestritten werden können. Dazu gehören weiter die Synthese von Proteohormonen (Insulin, Hypophysenhormone, Epithelkörperchenhormon) und proteogenen Hormonen (Adrenalin, Thyroxin) sowie ihre Umwandlung in inaktive und ausscheidungs-fähige Produkte. Alle anderen stofflichen Bedürfnisse werden unter diesen Bedingungen des *endogenen Eiweißminimums* von den übrigen Bestandteilen der Nahrung gedeckt.

Das endogene Eiweißminimum ist ein Maß für das Eiweiß, das unter den geschil-derten Bedingungen zu den Ausscheidungsprodukten abgebaut wird. Daneben gibt es noch einen inneren Kreislauf, in dem Aminosäuren und Peptide, die an einer Stelle einer Zelle, eines Organes oder eines Gesamtorganismus frei werden, an anderer wieder eingebaut werden. Welchen Umfang diese Vorgänge besitzen, läßt sich noch nicht präzise angeben. Einen gewissen Aufschluß erhält man aus Versuchen mit Amino-säuren, die durch Isotope markiert sind. Nach den Angaben verschiedener Autoren berechnet H. LANG, daß ein erwachsener Mensch täglich 98 g Eiweiß neu bildet (4), teils aus Aminosäuren der Nahrung, teils aus solchen, die im intermediären Stoff-wechsel frei werden. Das entspricht einem täglichen Stickstoffumsatz von 15,7 g. Das endogene Minimum ist nur ein Bruchteil davon. Wir wissen allerdings nicht, ob unter den Bedingungen des Minimums noch ebenso viel Eiweiß neugebildet wird.

Tabelle 63 Aminosäuregehalt im normalen Plasma erwachsener Männer (nach HARRIS)

Aminosäuren	mg %
Asparaginsäure	0,03
Asparagin	0,58
Glutaminsäure	0,70
Glutamin	8,30
Glycin	1,54
Alanin	3,41
Aminobuttersäure	0,30
Valin	2,88
Leucin	1,69
Isoleucin	0,89
Serin	1,12
Threonin	1,39
Cystein und Cystin	1,18
Methionin	0,38
Taurin	0,55
Prolin	2,36
Phenylalanin	0,84
Tyrosin	1,03
Tryptophan	1,11
Histidin	1,15
1 Methylhistidin	1,11
3 Methylhistidin	0,08
Ornithin	0,72
Lysin	2,72
Arginin	1,51
Citrullin	0,50
β Aminoisobuttersäure und β Alanin	0,20

Aus dem Blut nehmen die Organe die Aminosäuren, die sie brauchen, ziemlich rasch auf. In hungernden Tieren enthalten die peripheren Gewebe einschließlich Leber und Muskel im Blut den auf 60 mg%, in der Niere auf 80 mg% Stickstoff. In der Leber rasch auf den Ausgangswert ab, und Stickstoff erscheint (57). Der Harnstoff wird vorwiegend — bei den Säugetieren ausschließlich — in der Leber gebildet. Hunde, denen sie entfernt worden ist, bilden keinen Harnstoff mehr, und in ihrem Blut häufen sich die Aminosäuren an (58).

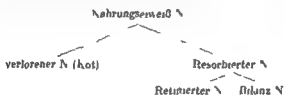
Beim Menschen enthalten unter normalen Umständen die Leber 37,1 mg% die Niere 44 mg%, die Muskeln 19,2 mg% und das Gehirn 43,1 mg% Aminostickstoff.

Der Aminosäuregehalt des Blutes wird nicht nur durch die Eiweißzufuhr in der Nahrung, sondern auch von Hormonen beeinflusst. Insulin und Adrenalin senken ihn, Wachstumshormon und Nebennierenrindenhormone erhöhen ihn (57).

Konzentration und Art der freien Aminosäuren in Blut und Gewebe hängen ferner allem Anschein nach von der Leber ab. Wenn diese bei Hunden, die 20 Stunden vorher gelungert haben, entfernt und genügend Glucose zugeführt wird, um einen hypoglykämischen Zustand zu verhindern, steigen die freien Aminosäuren des Plasmas von 3,5 mg% auf 8,5 mg% an, die Glutaminsäure, die an sich schon in höherer Konzentration vorhanden ist, am meisten, und zwar von 0,88 mg% auf 2,9 mg% (59).

das endogene Stickstoffminimum ein und ermittelte die Menge Stickstoff die in dieser Zeit täglich im Harn und im Kot ausgeschieden wurde. Der Harnstickstoff stellt das endogene Minimum dar und der mit dem Kot ausgeschiedene entspricht den stickstoffhaltigen Bestandteilen des Magen-, Pankreas- und Darmsaftes einschließlich derer der Galle, die nicht resorbiert worden sind. Dazu gehören noch von der Darm-schleimhaut abgestoßene Zellen und die täglich ausgeschiedenen Bakterien (Die Zellen der Darmschleimhaut haben nur eine begrenzte Lebensdauer und werden fortlaufend durch neue ersetzt. Eine Zelle der Duodenal-schleimhaut lebt durchschnittlich 1,57 und eine der Schleimhaut des Ileums nur 1,30 Tage (13a)). In der darauffolgenden Woche wurde eine Kost verabreicht die 8–10% Eiweiß enthielt, und wieder täglich die Stickstoffausscheidung im Harn und Kot bestimmt. Sie hatte zugenommen. Der Harnstickstoff um den Anteil des Nahrungsstickstoffs der nicht retiniert worden war. Diese Differenz zwischen dem Harnstickstoff der Eiweißperiode und dem endogenen Minimum wird als Bilanzstickstoff bezeichnet. Der Kotstickstoff besteht in der Eiweißperiode aus dem Bakterien- und Secretstickstoff und dem Anteil des Nahrungsstickstoffs der nicht resorbiert worden ist den man zweckmäßig als „verlorenen Stickstoff“ bezeichnet. Dabei wird allerdings vorausgesetzt daß in der Eiweißperiode genau so viel Stickstoff secerniert wird wie in der eiweißfreien Periode was nach neueren Versuchen von MITCHELL und BEST (14) an Ratten zutrifft.

Zieht man den verlorenen Stickstoff von dem des Nahrungs-eiweißes ab ■ erhält man den resorbierten Stickstoff. Die Differenz zwischen dem resorbierten Stickstoff und dem Bilanzstickstoff gibt den retinierten Stickstoff. Das folgende Schema verdeutlicht die verschiedenen Fraktionen des Stickstoffs.



Die biologische Wertigkeit (BW) ergibt sich dann aus der folgenden Formel

$$BW = \frac{\text{Retinierter N}}{\text{Resorbierter N}} \cdot 100$$

Dieser Art der Bestimmung der biologischen Wertigkeit hatten gewisse Unzulänglichkeiten an. Abgesehen von der oben erwähnten Unsicherheit bezüglich des Bakterien- und Secretstickstoffs. In der Eiweißperiode ändert sich die Menge des retinierten Stickstoffes im Laufe der Woche. Zuerst ist sie groß und wird dann nach und nach geringer, mit anderen Worten: zuerst ist die biologische Wertigkeit hoch, dann wird sie immer niedriger. Das liegt daran daß in der vorausgegangenen Woche die Eiweißreserven geleert worden sind und nun wieder aufgefüllt werden. In dem Maße wie das geschieht, wird weniger Stickstoff retiniert.

Schließlich ändert sich die Wertigkeit mit dem Anteil den das Eiweiß in der Nahrung ausmacht. Je höher er ist, desto niedriger ist die Wertigkeit.

Diese Fehler werden vermieden, wenn man weniger Eiweiß zuführt, so wenig, daß die Stickstoffbilanz negativ bleibt (15, 16, 17). Das ist bei 3–4% Eiweiß in der Nahrung der Fall. Unter diesen Bedingungen besteht eine direkte Proportionalität zwischen dem resorbierten Eiweißstickstoff und dem Harnstickstoff, wie sich aus

oxydiert, andererseits aus Ketosäuren neu gebildet werden, kann die Ähnlichkeit nicht so groß sein

In der Leber scheint die Zusammensetzung des Vorrats an freien Aminosäuren weitgehend von der Nahrung abzuhängen, wie aus den Arbeiten von O. WISS an Ratten hervorgeht (64) (Tab. 64). Ihre Gesamtkonzentration ändert sich zwar wenig, mehr ihr gegenseitiges Verhältnis. Beim Menschen wird dies im Prinzip ähnlich sein.

Tabelle 64 Aminosäuregehalt der Leber der Ratte in mg% des Frischgewichtes (nach WISS (64))

	Hunger	Kohlenhydratreiches Futter	Eiweißreiches Futter	Fettreiches Futter
Valin	12,3	5,1	10,7	6,1
Leucin	7,58	5,46	9,08	5,7
Isoleucin	5,6	3,38	7,72	4,27
Methionin	2,99	0,92	2,35	1,94
Phenylalanin	4,4	2,68	3,76	3,34
Histidin	6,6	8,5	7,8	7,1
Arginin	1,1	0,19	0,89	0,52
Lysin	14,1	8,3	11,6	10,1
Tryptophan	0,15	0,03	0,21	0,12
Threonin	11,6	5,1	8,9	6,7
Glycin	25,1	28,5	20,0	28,6
Alanin	49,4	109,0	65,5	57,7
Cystin	1,6	0,86	1,6	0,76
Serin	19,6	17,6	11,6	25,8
Asparaginsäure	21,8	29,9	16,1	25,4
Glutaminsäure	180,5	121,0	139,0	123,3
Tyrosin	4,25	2,36	2,84	2,87
Prolin	6,06	4,0	6,65	4,88
Oxyprolin	1,7	0,47	1,4	0,58
	326,43	353,35	327,7	315,78

Über den Gehalt der menschlichen Organe an freien Aminosäuren liegen noch wenig Untersuchungen vor. Dagegen sind Körperflüssigkeiten und Organe mancher höheren und niederen Tiere auf freie Aminosäuren untersucht worden. Die Ergebnisse eröffnen interessante Einblicke in die Wechselwirkung zwischen Tier und Umwelt auf dem Gebiet des Eiweißstoffwechsels. Um einen Anhalt über die Größenordnung zu gewinnen, seien die Analysen des Plasmas und der Muskeln von Ratte, Kaninchen, Katze und Hahn in der Zusammenstellung von FLORIAN (65) hier wiedergegeben (Tab. 65). Eine weitere Tabelle (Tab. 66) führt die freien Aminosäuren in Leber und Gehirn von jungen Ratten auf.

Die Konzentration der freien Aminosäuren in den Organen hängt ähnlich wie die im Blut von der Gegenwart der Leber ab. Ein Chromatogramm der freien Aminosäuren in Gehirn und Kleinhirn eines normalen Hundes zeigt kleine Flecken von Leucin, Valin, Arginin, Lysin, Alanin, Threonin, Glycin und Serin, größere Flecken von Glutamin und der Fleck von Asparaginsäure. Die Flecken von Glutamin und Asparaginsäure sind auf Ähnliches mit der Fleck von Glutamin.

Mit diesen acht Aminosäuren konnte Rose erwachsene Männer im Stickstoffgleichgewicht halten vorausgesetzt daß noch anderer Stickstoff in Form von Ammoniumsalzen oder Glycin und Kohlenhydrate sowie Carbonsäuren zugeführt wurden damit die entbehrlichen Aminosäuren synthetisiert werden konnten Wurde eine der essentiellen Aminosäuren weggelassen, so wurde die Stickstoffbilanz sofort negativ Sie glich sich aber aus wenn wieder die gesamte Mischung verabreicht wurde (19, 20, 21)

Wie viel ein erwachsener Mensch von jeder dieser Aminosäuren mindestens und wieviel er zweckmäßig jeden Tag aufnehmen sollte ist aus der folgenden Tabelle 62 zu ersehen (22)

Tabelle 62 Aminosäurebedarf eines Erwachsenen

	Minimaler Bedarf g/Tag	Zweckmä- ßige Zufuhr g/Tag
L Tryptophan	0.25	0.5
L Phenylalanin	1.10	2.2
L Lysin	0.80	1.6
L Threonin	0.50	1.0
L Valin	0.80	1.6
L Methionin	1.10	2.2
L Leucin	1.10	2.2
L Isoleucin	0.6	1.4

Aus der Tatsache daß zehn Aminosäuren unentbehrlich sind darf nicht gefolgert werden daß die übrigen wertlos sind Nur im Experiment können sie entbehrt werden nicht in der normalen Ernährung Wir treffen sie in allen Organenweißen als Bausteine an außerdem sind sie wichtige Betriebsstoffe Alanin Asparaginsäure und Glutaminsäure können den Citronensäurecyclus unterhalten und sind für die Iminierung wichtig Viele Aminosäuren können auch in Glucose umgewandelt werden (glucoplastische Aminosäuren) Auf einer Mischung der unentbehrlichen Aminosäuren allein kann man keine Gewebe züchten Lassen wir die entbehrlichen in der Ernährung weg so mußten wir dem Organismus eine überflüssige Mehrarbeit zu

Wenn nur der Gehalt an Aminosäuren vor allem den unentbehrlichen die biologische Wertigkeit bestimmt dann muß man sie aus der Zusammensetzung eines Proteins wenigstens annähernd ermitteln können Man braucht dazu ein Bezugsprotein mit einer optimalen Aminosäuremischung Dazu kann das Eiereiweiß dienen dessen Wertigkeit annähernd 100 ist Man vergleicht die Zusammensetzung des zu untersuchenden Eiweißes mit der des Eiereiweißes und ermittelt die limitierende unentbehrliche Aminosäure d. h. diejenige deren Gehalt am weitesten von dem des Eiereiweißes abweicht Bei den meisten Proteinen (Casein Rindermuskel Niere Eriksen usw.) ist es Methionin bei mehreren (Sonnenblumen Woll und Flachssamen Eieralbumin u. a.) Lysin bei einzelnen (Hämoglobin Serumweiß Lebereiweiß) Isoleucin bei der Gelatine Tryptophan

Das Defizit an der unentbehrlichen Aminosäure in Prozenten ausgedrückt und von 100 abgezogen entspricht ungefähr der biologischen Wertigkeit (23, 23a) Beim Sojabohneneiweiß besteht ein Defizit von 31% an Methionin woraus sich eine biologische Wertigkeit von 49 ergibt, was auch im Bilanzversuch gefunden wurde Lebereiweiß enthält 30% zu wenig Isoleucin so daß sich eine Wertigkeit von 70 ergibt

Tabelle 66 *Freie Aminosäuren in Leber und Gehirn von 40 g schweren männlichen Ratten die vom Muttertier entwöhnt sind (nach DENTON WILLIAMS und ELVENSEN (66))*

	Leber γ/g feuchtes Gewebe	Gehirn γ/g feuchtes Gewebe
Arginin	27.5	47.7
Histidin	23.6	13.2
Isoleucin	48.1	6.1
Leucin	60.9	11.9
Lysin	96.8	
Methionin	50.0	10.9
Phenylalanin	30.6	8.9
Tryptophan	14.1	4.8
Valin	50.6	13.9

Neben den freien Aminosäuren kommen in den Geweben niedere Peptide vor. Schon seit langem bekannt sind das Carnosin der Säugetiermuskeln, das Anserin der Vogelmuskeln und das Glutathion. Daneben sind in neuerer Zeit eine ganze Reihe anderer Peptide durch Elektrophorese und sonstige moderne Methoden nachgewiesen worden.

In den Gewebszellen stehen den freien Aminosäuren verschiedene Wege im Stoffwechsel offen. Sie können in vorhandenes Organerweiß einschließlic der Proteobor mone eingebaut oder zu neuem Organerweiß synthetisiert werden. Einige können wenn die Bedürfnisse des Stoffwechsels es verlangen in Zucker umgewandelt und ein Teil ihres Energiegehaltes kann als Glykogen einige Zeit gespeichert werden. Schließlich können die Aminosäuren so abgebaut werden, daß die Produkte vom energ e liefernden Stoffwechsel (oxydativer Endabbau) direkt verwertet werden. Verschiedene Aminosäuren werden in Hormone oder andere für den Betrieb notwendige Stoffe um gewandelt.

Synthese und Stoffwechsel der Organerweiße

Einbau und Austausch der Aminosäuren

Die Analyse des Gesamtstoffwechsels lehrt, daß beim Wachstum Eiweiß angesetzt und beim Hunger abgebaut wird. In erwachsenen Tieren und Menschen bleibt wenn sie sich im Ernährungs-gleichgewicht befinden der Eiweißgehalt konstant. In diesem Zustand wird so viel Stickstoff ausgeschieden wie mit der Nahrung aufgenommen wird.

Aus Versuchen mit Aminosäuren, die durch schweren Stickstoff (^{15}N) markiert waren (68) gingen zwei wichtige Tatsachen hervor. Von dem zugeführten isoto-pen Aminosäurestickstoff wurde nur ein Teil wieder ausgeschieden, ein Drittel oder nicht ganz die Hälfte. Da das Stickstoffgleichgewicht bestehen blieb und das Gewicht der Tiere nicht anstieg, mußte ein Teil des zugeführten schweren Stickstoffs bei der Aus-scheidung durch gewöhnlichen Stickstoff aus dem Körpererweiß ersetzt worden sein.

Zwei Drittel bzw. mehr als die Hälfte des zugeführten schweren Aminosäurestick-stoffs wurden demnach in das Körpererweiß eingebaut. Nur ein ganz kleiner Teil da- von fand sich in der Fraktion der nicht erweißgebundenen Aminosäuren, aber nicht nur in den Aminosäuren, mit denen er zugeführt worden war, sondern auch in anderen

venöser Zufuhr gehen mehr Aminosäuren im Harn verloren als bei peroraler. Auch scheint die Verwertung der freien Aminosäuren nicht so zweckmäßig zu sein, denn um den Bedarf an Phenylalanin zu decken, muß parenteral bedeutend mehr zugeführt werden als per os (31). Wahrscheinlich müssen die Aminosäuren erst in die Leber gelangen, um in die richtigen Bahnen gelenkt zu werden. Homologes Plasma erweist sich dagegen von Menschen (32) und Hunden (33) im Stickstoffgleichgewicht besser verwertet, wenn es intravenös gegeben wird. Bei peroraler Zufuhr erscheint ein Stickstoff bereits nach etwa einem Tage im Harn; bei intravenöser Zufuhr im Laufe der folgenden Tage zu einem Drittel, während der Rest auch nach drei Wochen noch nicht vollständig ausgeschieden ist.

Negative Stickstoffbilanz

Abgesehen von den Fällen, in denen wegen äußerer Einschränkungen oder bewußt gewollter experimenteller Bedingungen weniger Stickstoff aufgenommen als ausge-

geht, sollen sie hier nur kurz erwähnt werden. Negativ kann die Bilanz bei fieberhaften Erkrankungen, Verbrennungen, Verwundungen, Operationen in der Bauchhöhle, bei schweren Hyperthyreosen und Carcinomatosen werden. Wenn Eiweiß nur mangelhaft synthetisiert wird wie bei dekompensierter Lebercirrhose und Atrophie, wird die Bilanz ebenfalls negativ, vor allem wenn noch ein Ascites hinzukommt, der ablassen werden muß (28). Zuerst werden die Eiweißreserven verbraucht und danach das Eiweiß im Blutplasma (vor allem die Albuminfraction), so daß eine Hypoproteinämie entstehen kann, wenn der Zustand der negativen Bilanz lange genug anhält.

Verdauung der Nahrungsproteine

Abbau im Magendarmkanal

Die Drüsen des Magendarmkanals sezernieren eine Reihe von Proteasen, welche die Nahrungsproteine vollständig in die Aminosäuren zerlegen können. Dies dürfte in der Regel auch mit dem Hauptanteil geschehen.

Die drei *Proteinasen* des Pepsins des Magensaftes, des Trypsins und des Chymotrypsins des Pankreassaftes spalten Peptidbindungen im Inneren der Ketten und werden deswegen auch *Endopeptidasen* genannt (34, 35).

Pepsin greift fast alle Eiweißkörper an, mit Ausnahme der Protamine und der Histone. Es hat ein Molekulargewicht von ungefähr 34.000, wirkt am besten bei pH 1,5–2 und wird über pH 6 denaturiert (34). Es spaltet vorzugsweise Peptidbindungen, an denen Tyrosin oder Phenylalanin mit der Amino-Gruppe beteiligt sind (34, 37, 38).

Trypsin ist spezifisch auf Peptidbindungen eingestellt, in denen die Carboxylgruppen basischer Aminosäuren gebunden vorkommen (39). Es spaltet auch Ester der basischen Aminosäuren wie z. B. Benzoyl-L-argininmethylester, aber nicht Benzoyl-L-leucinmethylester (40). Es besitzt ein Molekulargewicht von etwa 36.000 und wirkt am besten bei pH 8, kann aber auch noch bei höheren Wasserstoffionenkonzentra-

Die Poly- und Dipeptidasen sind wahrscheinlich Metallproteide Metallionen wie Mn^{++} Mg^{++} Co^{++} und Zn^{++} aktivieren einzelne Peptidasen deren Wirkung darauf beruhen soll daß sie über das Metall mit dem Substrat eine Chelatverbindung eingehen welche die zu spaltende Bindung einschließt Das Metall soll die Elektronen so ablenken daß die Bindung bei der physiologischen Wasserstoffionenkonzentration geöffnet wird (49) Für die Carboxypolypeptidase z. B. wird die vorstehende chelatartige Enzym-Substratverbindung vorgeschlagen

Resorption der Eiweißverdauungsprodukte

Wie bereits erwähnt werden vorwiegend freie Aminosäuren von der Darmschleimhaut aufgenommen vielleicht auch einige Peptide Soweit Peptide im Pfortaderblut vorkommen müssen sie aber nicht unbedingt Reste der Verdauung sein sondern können auch in der Schleimhaut synthetisiert worden sein (50-51) Bei einzelnen Individuen können gelegentlich unverteilte Eiweißkörper resorbiert werden was allergische Reaktionen nach sich ziehen kann Im Darm des Säuglings scheinen große Moleküle ohne weiteres aufgenommen zu werden wie z. B. die Antikörper im Kolostrum

Welche Kräfte die Resorption der Aminosäuren besorgen ist noch nicht endgültig geklärt Ebensovienig weiß man mit Sicherheit ob und in welchem Umfang die Aminosäuren in das Eiweiß der Darmschleimhaut eingebaut werden Aus Isotopenversuchen kann man schließen daß einige Aminosäuren etwas länger in der Darmschleimhaut verweilen und dann wahrscheinlich in das Eiweiß eingebaut werden

Die Produkte der Eiweißverdauung werden vorwiegend im Dünndarm resorbiert (in Magen und Rectum kaum wie neuerdings Versuche an Kaninchen mit ^{35}S markiertem Eiweiß bestätigten (52)) unter normalen Ernährungsbedingungen ausschließlich auf dem Blutweg nur wenn sehr viel Eiweiß gegessen wurde erscheint ein Teil der resorbierten Eiweißverdauungsprodukte auch in der Lymphe Die Lymphe des Ductus thoracicus enthält 2-4% Eiweiß

In Versuchen an Hunden nimmt während der Verdauung der Gehalt an freiem Aminostickstoff im Mesenterialblut um etwa 20% zu (53) Eigentlich hatte man eine größere Zunahme erwartet denn der Zucker steigt im Pfortaderblut viel stärker an von 100mg% auf etwa 400mg% Vielleicht wird doch ein Teil der Aminosäuren in der Darmschleimhaut in Eiweiß umgewandelt und als solches an das Blut abgegeben Ein großer Teil der resorbierten Aminosäuren wird in der Leber zurückgehalten ein kleiner gelangt in das periphere Blut wo er teilweise im Plasma teilweise in den roten Blutkörperchen austritt Das Plasma eines nüchternen Menschen enthält etwa 5.5-8mg% Aminosäurenstickstoff fünf Stunden nach einer Mahlzeit etwa 7-10mg% um nach sieben Stunden wieder auf den Nüchternwert abzusinken (54)

Der Gehalt des Plasmas an den einzelnen freien Aminosäuren liegt im Mittel bei den in der Tabelle 63 angegebenen Werten (55)

Die Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren verschieben sich je nach dem Ver

Valin und D L Alanin erhöhen die Konzentration der Blutaminosäuren beträchtlich Viel Glycin erhöht seine eigene Konzentration und senkt die der anderen Phenylalanin Tyrosin Tryptophan und Arginin haben einen geringeren Einfluß (56)

scheinen noch rascher abgebaut zu werden. Da sich während der Versuche der Eiweißgehalt nicht änderte, muß die gleiche Menge neu gebildet worden sein (90, 91).

Im einzelnen ergab sich weiterhin bei Ratten, daß bereits 15 Minuten nach der Gabe von ^{35}S Methionin dieses in der Albuminfraktion auftrat, also ihre Neubildung nachzuweisen war. Die der α_2 Globuline war nach einer halben Stunde zu erkennen. Die β und γ Globuline wurden langsamer umgesetzt, erreichten aber dann eine höhere Rate. Prinzipiell das gleiche wurde gefunden, wenn zuvor 30% des Gesamtblutes durch einen Aderlaß entzogen worden war (92).

Zu einem ähnlichen Resultat kam OEFF, der Ratten und Kaninchen Serumweiß fraktionen injizierte, die mit ^{125}I markiert waren. Die Albumine und γ -Globuline wurden schneller mit extravasculärem Eiweiß ausgetauscht als die α - und β Globuline (93).

Bei größeren Tieren und beim Menschen verlaufen Synthese und Abbau langsamer. Die Halbwertszeit der Serumproteine beträgt beim Kaninchen 10 Tage und beim Menschen etwa 30 Tage (94, 95, 96).

Besonders rasch scheint das Prothrombin neu gebildet zu werden. Verhindert man seine Synthese in der Leber durch Dicumarol, dann verschwindet es in der Regel innerhalb 48 Stunden aus dem stromenden Blut (97). Somit dürfte es alle zwei Tage neu gebildet werden.

Aus der Tatsache, daß die Serumproteine in verschiedenen Rhythmen neu gebildet werden, muß man wohl schließen, daß ihren Synthesen verschiedene Mechanismen zu Grunde liegen und daß sie vielleicht an verschiedenen Stellen der Leberzelle gebildet werden (98, 99).

Die Versuche von WHIPPLE und seinen Mitarbeitern (98) sprechen dafür, daß die Organe ihr eigenes Eiweiß aus den Serumproteinen aufbauen, ohne daß diese, bevor sie in die Zellen eintreten, zu Aminosäuren abgebaut werden müssen. Hunde, deren Eiweißreserven durch Plasmapherese vollständig erschöpft waren, bildeten, wenn

lysiert worden war, bevor es in die Zellen eintretet, den gleichen Ansicht (100).

Ähnliches geht auch aus Versuchen mit Antigenen hervor, die mit Radiojodid (101) oder fluoreszierenden Farbstoffen (102) markiert waren. Die ^{125}I Antigene waren bei

signierten Antigene traten rasch in den Zellen des Reticuloendotheliums und der Lymphkanalchen auf. Ferner hat FISCHER gezeigt, daß Protamine und Histone unter setzt von den Zellen aufgenommen werden und in ihnen nachzuweisen sind (103).

Merkwürdigerweise ist immer noch nicht eindeutig, ob Insulin und die anderen Proteohormone in Zellen oder in den Blutgefäßen eintreten. Trifft das erste zu, dann tritt es in die Zellen ein, sonst tritt es in die Blutgefäße ein.

Was bei der Umwandlung von Proteinen in Eiweiß geschieht, wissen wir noch nicht.

Da die Proteine des Blutes eine Rolle spielen, ist es wichtig, zu wissen, ob sie in den Geweben oder in den Blutgefäßen abgebaut werden. Sie enthalten Proteine, die in den Geweben abgebaut werden, während sie in den Blutgefäßen abgebaut werden (111).

Freie Aminosäuren in den Geweben

Wie bereits erwähnt, enthalten die Gewebe fünf bis zehnmal soviel freie Aminosäuren wie das Plasma, sie müssen also Arbeit leisten, um sie so hoch zu konzentrieren. Die nötige Energie gewinnen sie aus einem Oxydationsprozeß (vielleicht der Brenztraubensäure, Bernsteinsäure oder α -Ketoglutaräure), da sie in Abwesenheit von Sauerstoff die Aminosäuren nicht mehr anreichern können. Ob die Energie hierbei ebenfalls aus Adenosintriphosphorsäure oder anderen energiereichen Verbindungen bezogen wird, ist noch nicht entschieden (60).

Die Aufnahme der Aminosäuren in die Zellen hängt zunächst von ihrer Konzentration in der extracellulären Flüssigkeit ab. Ist dort die Konzentration einer Aminosäure niedriger als die im Blutplasma übliche, dann erfolgt keine Aufnahme. Für Glycin liegt die Grenze nach Versuchen an Ratten bei 0,456 mg%. Auch die anorganischen Ionen scheinen mitzuwirken. Beseitigung oder komplexe Bindung des Calciums hemmen die Aufnahme der Aminosäuren in die Zellen. Wird das Natrium in der Außenflüssigkeit durch Kalium ersetzt, verheren die Zellen freie Aminosäuren.

Auch beeinflussen sich die Aminosäuren gegenseitig. Wenn durch Verfütterung von einzelnen Aminosäuren wie z. B. L. Prolin, L. Histidin, Glycin, L. Methionin, D, L. Threonin, D, L. Serin, D, L. Valin und D, L. Alanin die Konzentration einer dieser Aminosäuren im Plasma erhöht wird, dann nehmen auch die Muskel- und Leberzellen mehr von ihr auf. Die intracelluläre Konzentration anderer Aminosäuren kann dabei aber vermindert werden. Wenn umgekehrt die Konzentration einer Aminosäure im Blutplasma herabgesetzt wird, so nehmen die Gewebe nicht nur von dieser, sondern noch von einigen anderen weniger auf. In Leber und Gehirn von methioninarm ernährten Ratten sinkt nicht nur der Gehalt an dieser Aminosäure, sondern auch der an Arginin. Außer dem gehen in der Leber Isoleucin, Leucin und Phenylalanin etwas zurück, Lysin nimmt dagegen zu. Im Gehirn findet man Tryptophan und Valin vermindert, Histidin aber vermehrt (61). Die beiden Organe reagieren also verschieden auf den Methioninmangel, vielleicht ein Zeichen dafür, daß sie die Aminosäuren in verschiedenem Maße brauchen und ihre Abbaupfade in verschiedener Weise miteinander verknüpft sind.

Die Aminosäuren konkurrieren also miteinander beim Eintritt in die Zellen (56). Glutaminsäure macht eine Ausnahme und scheint die Resorption anderer Aminosäuren in die Zellen zu fördern.

Schließlich haben auch noch einige Vitamine Einfluß auf diesen Vorgang. Die Muskeln der Meerschweinchen verheren Glycin und Glutamin, wenn Mangel an Ascorbinsäure eintritt (62). Pyridoxal fordert die Aufnahme von Glycin (63).

fuhr von außen unterbrochen, dann wird aller Wahrscheinlichkeit nach Zelleiweiß, namentlich das labile Vorrats-eiweiß, abgebaut. Aminosäuren sind gleichsam ein Bandeghed zwischen Nahrungs- und Organeiweiß (S. 375).

Bis zu einem gewissen Grade kann die Zusammensetzung des Vorrates an freien Aminosäuren für die einzelnen Gewebe charakteristisch sein, denn aus ihm werden die spezifischen Organeiweiße aufgebaut, bei deren Abbau wieder dieselben Aminosäuren zurückkommen. So konnte man erwarten, daß der Vorrat an freien Aminosäuren ähnlich zusammengesetzt ist wie das zugehörige Organeiweiß. Da aber Aminosäuren auch

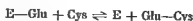
von der Literatur über die nicht e-rsüßgebundenen Iminosäuren in Muskel und Plasma von Ratten Kaninchen Katze und Hahn
(Milli gramm in 100 g frischem Gewebe oder in 100 cm³ Plasma NH nicht hydrolysiertes Filtrat oder Dialysat
H hydrolysiertes Dialysat oder Filtrat)

	Ratte				Kaninchen				Katze				Hahn			
	Plasma		Muskel		Plasma		Muskel		Plasma		Muskel		Plasma		Muskel	
	NH	H	NH	H	NH	H	NH	H	NH	H	NH	H	NH	H	NH	H
Alanin	—	—	—	—	—	8.2	—	16.9	0	—	—	—	—	—	4.6	4.1
Arginin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Asparaginsäure	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glutaminsäure	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glycin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Histidin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Isoleucin	0.6	1.2	6.2	3.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Leucin	1.0	1.8	3.0	3.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lysin	1.9	5.5	2.6	1.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Methionin	3.5	5.6	9.2	9.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Phenylalanin	0.9	1.7	2.2	1.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prolin	0.9	2.8	2.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Threonin	2.7	7.2	7.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tyrosin	4.3	8.0	1.5	1.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Valin	1.8	3.1	4.3	3.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Summe	2.1	4.1	3.2	3.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Norm						5.1	22.6	—	4.0	—	—	—	—	—	5.4	22.5
Cystin						—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tryptophan						—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ornithin						—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Dann reagiert das Enzymphosphat mit der Glutaminsäure (Glu), indem es den Phosphatrest gegen die Carbonylgruppe der Glutaminsäure austauscht



Aus dem Komplex des Enzyms mit der Glutaminsäure wird diese schließlich auf Cystein (Cys) übertragen

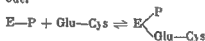


Die gereinigte Glutaminsynthase (siehe weiter unten) kann die Synthese von γ Glutamylcystein katalysieren

Bei der Synthese der zweiten, eigentlichen Peptidbindung reagiert Enzymphosphat mit dem Dipeptid γ Glutamylcystein. Dabei tritt das Dipeptid entweder an die Stelle des Phosphats oder es wird neben dem Phosphat an das Enzym gebunden



oder



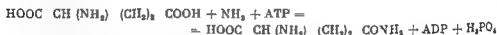
Aus der einen wie der anderen Enzymverbindung wird dann das Dipeptid direkt auf Glycin übertragen (128, 129)



oder



Wie oben erwähnt, ist die erste Peptidbindung im Glutathion eigentlich eine Saureamidbindung wie im *Glutamin*. Auch für dessen Synthese ist ATP notwendig (130, 131, 132)



Bei dieser Reaktion wurden keine phosphorylierten Zwischenprodukte nachgewiesen, es muß auch hier angenommen werden, daß ATP zuerst mit dem beteiligten Enzym reagiert und Enzymphosphat bildet, das dann den Phosphatrest mit dem Glutaminsäurerest austauscht und auf Ammoniak überträgt

Im übrigen kann diese Glutaminsynthase auch als Transferase wirken und den Glutaminsäurerest z. B. auf Ammoniak, das durch schweren Stickstoff markiert ist $^{15}\text{NH}_3$, oder wie oben erwähnt, auf Cystein übertragen

Man darf wohl annehmen, daß auch der erste Schritt zur Eiweißsynthese — nämlich die Bildung eines Dipeptids — in ähnlicher Weise vor sich geht, vorausgesetzt, daß sie bei den freien Aminosäuren der Gewebe beginnt (S. 387). In jedem Fall wird ATP beteiligt sein, das dazu dient, die Carboxylgruppe der einen Aminosäure zu aktivieren, wie bei den Modellen nicht direkt, sondern über einen Umweg. Wie lange der Umweg ist, hängt davon ab, ob bei dieser Synthese, wie bei der der Hippursäure, Coenzym A benötigt wird, was noch nicht entschieden ist. Wird aber das Peptid nach dem Vorbild des Glutathions aufgebaut, dann führt ATP in das beteiligte Enzym Phosphat ein. Dieses wird gegen einen Aminosäurerest ausgetauscht

Im stationären Zustand des Stickstoffgleichgewichtes werden erstens Aminosäuren des Körperweißes ständig gegen die gleichen aus der Nahrung ausgetauscht, zweitens wandert der Stickstoff aus der markierten Nahrungsaminosäure zu anderen

Der schwere Stickstoff wurde nicht von allen Organproteinen in gleichem Verhältnis fixiert, d. h., daß diese ihre Aminosäuren gegen die Nahrungsaminosäuren verschieden stark austauschen. Am aktivsten sind die Proteine der Darmschleimhaut und die der anderen inneren Organe sowie die des Serums. Die Muskelproteine sind weniger aktiv. Da sie aber den größten Teil der Körpermasse ausmachen, sammelt sich in ihnen dennoch am meisten schwerer Stickstoff an. Im einzelnen ordnen sich die Organe bezüglich des Stickstoffeinbaues in folgender absteigender Reihe: Darmschleimhaut, Fibrin, Leber, Niere, Plasmaglobulin, Gesamtplasma, Plasmaalbumin, Pankreas, Lymphknoten und Milz.

^{14}C -markiertes Glycin, Leucin und Lysin, die Mäusen einzeln intravenös verabreicht worden waren, verschwanden innerhalb zehn Minuten aus dem Blut und wurden sehr rasch in die Proteine der Eingeweide eingebaut (nach einer halben Stunde etwa zu 75%) (69). Ziemlich bald wurde auch ^{14}C -Kohlendioxid mit einem Maximum nach einer Stunde ausgeatmet. Kurz nach dem Auftreten der markierten Aminosäuren in den visceralen Proteinen erschienen sie auch in den Serumproteinen. Nach einer halben Stunde hatte sich ein Gleichgewicht zwischen Eingeweide- und Serumproteinen eingestellt.

In den Muskel- und Skelettproteinen, richtiger in dem ausgeweideten Restkörper, war 10–20 Minuten nach der Injektion ein beträchtlicher Anteil der Radioaktivität nachzuweisen, der im Verlauf einer Stunde fast vollständig wieder verschwunden war.

Die einzelnen Aminosäuren wurden verschieden schnell eingebaut, zwischen 3 bis 4 Microäquivalenten pro Gramm Protein und Stunde.

In anderen Versuchen an Ratten mit Glycin, das in der Carboxylgruppe mit ^{14}C markiert war, wurde ermittelt, wieviel Microäquivalente der Aminosäure nach einer Viertelstunde und nach sechs Stunden pro 1 g Organprotein eingebaut wurden. Das Ergebnis war: Darmschleimhaut 0,99 und 12,2, Knochenmark 0,66 und 7,1, Leber 0,6 und 6,8, Niere 0,49 und 6,4, Plasma 0,16 und 5,9, Milz 0,16 und 4,8, Lunge 0,49 und 1,1, Muskel 0 und 0,5, Gehirn 0 und 0,3 (70).

Der Umstand, daß der schwere Stickstoff nicht nur in den verfütterten Aminosäuren gefunden wurde, weist darauf hin, daß der Aminostickstoff zwischen den einzelnen Aminosäuren ausgetauscht wird. Am meisten beteiligten sich die beiden Amino-dicarbonsäuren an diesem Austausch, die Glutaminsäure reagierte noch etwas rascher als die Asparaginsäure. Auch mit einigen unentbehrlichen Aminosäuren kann der Stickstoff ausgetauscht werden. Leucin, Histidin und Tyrosin können ihren Aminostickstoff zur Synthese anderer Aminosäuren abgeben, und ihre Ketosäuren können Aminostickstoff aufnehmen. Lysin kann wohl seinen α -Aminostickstoff an andere Aminosäuren abgeben, aber die ihm entsprechende α -Ketosäure wird nicht in die Aminosäure zurückverwandelt. Da Ketosäure kann Lysin auch im Wachstumsversuch nicht vertreten.

Daß der Aminostickstoff des Leucins ausgetauscht wird, wurde von SCHÖENHEIMER noch dadurch bewiesen (71), daß Leucin, das nicht nur an der Aminogruppe durch schweren Stickstoff, sondern noch am Kohlenstoffskelett durch Deuterium markiert war, an Ratten verfüttert wurde. Aus dem Körperweiß wurde ein Leucin isoliert, in dem das Verhältnis von Deuterium zu schwerem Stickstoff gegenüber dem

vorhandene Eiweiß als Muster für das neu zu bildende Eiweiß dient liegt sehr nahe (142)

An sich gibt es eine astronomische Zahl von Möglichkeiten wie die Aminosäuren angeordnet sein können. Nehmen wir an ein Eiweißkörper enthielte 20 verschiedene Aminosäuren und von jeder nur ein Molekül dann würde die Zahl der möglichen Anordnungen $24 \cdot 10^{18}$ betragen. Tatsächlich enthalten die Eiweißkörper nicht immer alle zwanzig Aminosäuren aber von den einzelnen eine stark wechselnde Menge von Molekülen. Das erweitert die Variationsmöglichkeit ins Unermeßliche. So ist ohne weiteres einzusehen daß jedes Organ sein eigenes Eiweiß haben und daß seine Zusammensetzung von Individuum zu Individuum und von einer Tierart zur anderen wechseln kann. Die Überempfindlichkeitsreaktionen erbringen uns den Beweis für die Mannigfaltigkeit der Eiweiße. Jemand der gegen die Globuline des Pferdeserums sensibilisiert ist reagiert nicht mit denen des Hammelserums. Die tatsächlichen Variationen soweit sich das übersehen läßt erreichen jedoch niemals die theoretisch möglichen. Es muß irgendein ordnendes Prinzip existieren das unter den zahllos möglichen Anordnungen der Aminosäuren bestimmte auswählt und diese bei den Individuen durch Generationen hindurch aufrechterhält. Viele Versuche der letzten zehn Jahre haben dargetan daß die Nucleinsäuren an der Eiweißsynthese beteiligt sind (143 144). Ihr Umsatz steigt erheblich an wenn mehr Eiweiß synthetisiert wird. Vor allem die Ribonucleinsäure wirkt an der täglichen Eiweißsynthese mit. Die Desoxyribonucleinsäure wird viel weniger umgesetzt und hat wahrscheinlich nur mit der Neubildung des Chromosomeneiweißes zu tun da sie ausschließlich im Zellkern vorkommt während die Ribonucleinsäure im Cytoplasma und im Kernkörperchen enthalten ist. Das Maximum der Eiweißsynthese fällt in der regenerierenden Leber mit dem des Nucleinsäureumsatzes zusammen (145 146) oder folgt ihm nach.

Die beiden Prozesse können aber manchmal auch auseinandergehen. So sollen 140 cm^3 Kaninchenreticulocyten unter günstigen Bedingungen in vier Stunden 300mg Hämoglobin bilden während gleichzeitig die Konzentration an Ribonucleinsäure abnimmt (147). In Versuchen an Bakterien hemmen gewisse Substanzen den Einbau von markiertem Glycin in das Eiweiß stärker als den in die Purinbasen der Nucleinsäuren (148).

Über die Art wie die Nucleinsäuren wirken konnten verschiedene Vorstellungen. Eine interessante Theorie hat HAUROWITZ (149) aufgestellt. Wenn neues Eiweiß nach dem Muster eines vorhandenen aus Aminosäuren aufgebaut werden soll dann müssen diese zunächst noch getrennt voneinander in der gleichen Reihe wie im Mustereiweiß angeordnet werden. Kräfte wie sie in Kristallen wirken konnten zwar jeweils die gleiche Aminosäure anziehen jedoch nur über kurze Abstände. Da aber die Peptidketten in den Proteinen gefaltet sind kann sich die Anziehung der im Inneren gelegenen Aminosäuren sei es durch Wasserstoffbrückenbindungen oder durch andere Kräfte auswirken. Nun können die freien Aminosäuren in der richtigen Anordnung adsorbiert und anschließend zur Peptidkette verknüpft werden. Zum Schluß löst sich das neue Peptid von dem Muster ab und faltet sich (Abb. 70).

LIPMANN setzt in den an der Eiweißsynthese beteiligten Enzymen spezifische Stellen voraus die spezielle Aminosäuren aktivieren und gleich miteinander verknüpfen. Die Reihenfolge wäre dann im Enzym vorgebildet. Vielleicht ist das Muster eiweiß selbst in das Enzym eingebaut (117).

entsprechenden Mengen für das Gesamteiweiß 4 l und für das Eingeweideeiweiß 33 Microäquivalente. Da ein Mensch 156 g Protein pro kg Körpergewicht enthält werden $156 : 4 l = 60$ Microäquivalente pro kg und Stunde ausgetauscht. Zum Auf

gewicht das ist ungefähr der dreihundertste Teil des Grundumsatzes der ungefähr 1 Cal pro kg und Stunde beträgt. Selbst wenn zwei Peptidbindungen pro Aminosäurerest gebildet werden macht der Energiebedarf der Eiweißsynthese nur einen kleinen Bruchteil des Grundumsatzes aus.

Kurz sei noch auf das Verhalten des Hämoglobins und der Plasmaproteine eingegangen.

Das Hämoglobin der kernlosen Erythrocyten gehört zu den dynamischen bzw. physiologisch labilen Proteinen. Es wird mit dem roten Blutkörperchen gebildet, bleibt bestehen so lange dieses lebt und geht schließlich mit ihm zugrunde. Ein Erythrocyt lebt etwa 109—130 Tage, wie verschiedene Autoren mit modernen Methoden festgestellt haben (Agglutinationsteste der Zellfaktoren M und N (79) oder des Rh Faktors (80)). Dieselbe Lebensdauer ergab sich für das Hämoglobin und zwar sowohl für die Eiweiß- wie die Farbstoffkomponente. ^{14}N -Leucin wird nur in die Eiweißkomponente eingebaut (81). Nach dem Verlauf seines Finbaus in das Globin beträgt die Lebensdauer des Hämoglobins etwa 120 Tage.

^{14}N -Glycin wird zwar auch in die Eiweißkomponente eingebaut, in erster Linie aber für die Porphyrinsynthese (S. 760) verwandt, wozu es den Stickstoff und einen Teil des Kohlenstoffes liefert (82, 83, 84). (Die Vorstufen des Protoporphyrins werden vorwiegend in der Leber (85) und im Knochenmark gebildet.)

Für das Hämoglobin des normalen Mannes ergab sich eine mittlere Lebensdauer von 109, für das der Frau eine solche von 130 Tagen. Der Mann synthetisiert somit täglich 0,1 g, die Frau 0,097 g Hämoglobin pro kg Körpergewicht. Das entspricht 3,45 bzw. 3,00 $\cdot 10^9$ Erythrocyten pro kg und Tag. Bei der Polycythämie entstehen täglich etwa $7,5 \cdot 10^9$ Zellen pro kg. Die Lebensdauer der Sichelzellen ist auf 30 Tage herabgesetzt und die Neubildung auf 9,06 $\cdot 10^9$ bzw. 0,23 g Hämoglobin pro kg und Tag gesteigert. Die perniziösen anämischen Erythrocyten leben 72 Tage. Die tägliche Neuproduktion beträgt 1,67 $\cdot 10^9$ Zellen bzw. 0,0786 g Hämoglobin pro kg und Tag (86, 87).

Das Sichelzellenhämoglobin unterscheidet sich in seinen Eigenschaften und seiner Zusammensetzung vom normalen (88) (S. 791).

Weiter oben wurde erwähnt, daß markierte Aminosäuren sehr bald im Eiweiß der Leber und des Blutplasmas auftreten. Im Plasma vermutlich deshalb, weil Plasmaeweiß größtenteils in der Leber synthetisiert wird. Nach den auf Seite 392 zitierten Versuchen von SPATSON und RITZBERG synthetisiert ein Mensch von 70 kg täglich eine 0,2 g Stickstoff entsprechende Menge Leber- und Plasmaeweiß, das ist etwas weniger als die Hälfte der gesamten Eiweißsynthese, die etwa 15,3 g Stickstoff entspricht.

Nach neueren Versuchen von W. MAUREN und Mitarbeitern, die an Ratten 3S -Methionin verfütterten und sein Auftreten und Verschwinden im Eiweiß verfolgten, werden die einzelnen Eiweißfraktionen des Plasmas verschieden schnell synthetisiert. Täglich werden etwa 45—20% des gesamten Serumweißes durch neues ersetzt. Von den Albuminen wird die Hälfte in fünf Tagen abgebaut. Die Globulinfractionen

saure und Leucin schneller als der von Alanin und Lysin. Es müssen also einige Teile der Nucleinsäure auf bestimmte Aminosäuren spezifisch eingestellt sein und verschieden schnell herausgelöst werden.

Die Hefenucleinsäure, welche als Ganzes die der Bakterien nicht zu ersetzen vermag, muß ebenfalls Teile enthalten, die auf die gleichen Aminosäuren spezifisch eingestellt sind. Wird sie nämlich durch Ribonuclease in Polynucleotide zerlegt, so kann sie die Staphylococcennucleinsäure hinsichtlich des Einbaus einzelner Aminosäuren vertreten. In der ursprünglichen Hefenucleinsäure sind die maßgeblichen Strukturen in der für das Hefeweiß passenden Weise angeordnet. Nachdem sie durch das Ferment getrennt worden sind, können sie einzeln zur Wirkung gelangen. Eiweiß und Nucleinsäure müssen also aufeinanderpassen.

Aus dem Gemisch der Polynucleotide, in welche die Ribonuclease die Staphylococcenribonucleinsäure zerlegt, konnten GALE und FOLKES durch Elektrophorese und Chromatographie einzelne Fraktionen isolieren, die den Einbau ganz bestimmter Aminosäuren begünstigten. Eine Fraktion z. B., die den Einbau von Asparaginsäure beherrscht, ist sehr wahrscheinlich ein Adenin-Cytosin-Dinucleotid. Eine andere Fraktion, die auf Glutaminsäure eingestellt ist, ist möglicherweise ein Trinucleotid mit einem Guanin und zwei Uracilresten (151, 152, 153).

Bevor man aus diesen Versuchen den allgemeinen Schluß zieht, daß in der Struktur der Nucleinsäure die Reihenfolge der Aminosäuren in dem aufzubauenden Protein vorgebildet ist, muß noch die Bestätigung mit anderen Geweben abgewartet werden.

Wenn sie einmal vorliegt, erhebt sich die neue Frage, wie die entsprechende Anordnung der Strukturen in der Nucleinsäure bedingt wird. Wahrscheinlich wird sie von dem Eiweiß dirigiert.

Schließlich sei noch einmal die Aktivierung der Carboxylgruppen der aufzubauen den Aminosäuren erwähnt, da zu überlegen ist, welche Rolle die Nucleinsäuren dabei

Ohne Energieaufwand konnten sich dann benachbarte Aminosäuren miteinander verbinden. Intermediär wurde ein Peptid auftreten, das mit der letzten Aminosäure noch an dem Phosphorsäurerest des zugehörigen Nucleotids hängt.

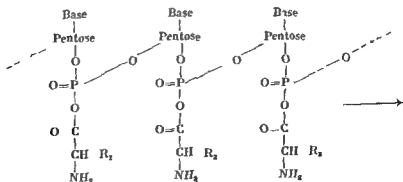


Tabelle 67 *Proteinkomponenten des menschlichen Blutplasmas und einige ihrer chemischen Eigenschaften und Funktionen*

Eiweißkomponente	Anteil an den Plasma-proteinen %	Sedimen-tations-konstante S _{20,w}	Isoelek-trischer Punkt pH	Funktion
γ-Globulin α ₁ Glucoprotein	0.5	3.5	3.0	Kupfertransport
Coeruloplasmin	—	—	4.0	
Cholinesterase	0.005	—	4.5	Cholinesterspaltung
α ₁ Bilirubinglobulin	0.05	—	4.7	Bilirubintransport
Serumalbumine	52.0	4.6	4.9	Bindung von Fettsäuren gallensäuren Salzen
Mercaptalbumin	(3.1)			Farbstoffen Arzneimittel Quecksilber
α ₁ Glucoproteine	1.2	9	4.9	Enthalten Kohlenhydrate
α ₁ Mucoproteine	0.5	9	4.9	fallbar durch Barium
Fibrinogen	4.0	9	<5.3	wird durch Thrombin in Fibrin verwandelt
κ-kleinstes Globulin	0.15	—	<5.3	
Antihämophiles Globulin	—	—	—	
γ ₁ Lipoproteide	3.0	5.0	5.2	Steroid und Carotinoid transport
β ₁ Lipoproteide	5.0	7.0	5.4	
β ₂ lipoidarmes Euglobulin	{ 2.0 1.0	{ 7.0 20.0	5.5	
β ₁ metallbindendes Protein	3.0	5.0	5.8	Eisen und Kupfertransport
κ-Agglutinine	(0.03)	—	6.1	agglutinieren unverträgliche rote Blutkörperchen
β ₁ Globuline	3.0	7.0	6.3	
γ-Globuline	11.0	{ 7.0 10.0	{ 6.3 7.3	Antikörper
Aceruloplasmin	—	—	—	Prothrombinumwandlung
Prothrombin	0.3	—	—	wird durch Calcium und Thromboplastin in Thrombin verwandelt
Heparinkomplement	—	—	—	reagiert mit Heparin
Plasminogen	—	—	—	Streptokinase
Plasmininhibitor	—	—	—	Plasmin
Hypertensinogen	—	—	—	Renin
Jodoproteine	—	—	—	
Komplementkomponenten	{ C 1 } { C 2 } 0.4	—	—	Antigen Antikörper Komplexbildung
Amylase	—	—	—	Stärke-spaltung
Alkalische Phosphatase	—	—	—	Phosphorsäureester-spaltung
Leucytidase	—	—	—	Leucylglycylglycine-spaltung
β-Glucuronidase	—	—	—	β-Glucuronid-spaltung
γ ₂ Protein	0.1	2.9	—	Fällung durch Barium
β ₂ Protein	0.05	5.0	—	

Zu den Globulinen gehören sehr verschiedene Proteine, wie Fermente und deren Vorstufen Antikörper einige Glieder des Gerinnungssystems und solche die Kohlenhydrate Lipide Metalle und andere Substanzen binden können

Die Albumine machen den Hauptteil der Plasmaproteine aus (je nach Bestimmungsmethode etwa 50—70%). Sie konnten bisher noch nicht in gut charakterisierte Fraktionen aufgeteilt werden. Ein Teil enthält freie Sulfhydrylgruppen ein anderer

zeit nehmen die Fische keine Nahrung auf, so daß die Protamine aus anderem Eiweiß sehr wahrscheinlich aus dem der Rumpfmuskeln, gebildet werden müssen. Das Hauptkennzeichen der Protamine ist ihre einfache Zusammensetzung und ihr basischer Charakter. Sie bestehen nur aus wenigen Aminosäuren, unter denen die basischen, vor allem Arginin, bei weitem überwiegen. Die schwefelhaltigen und nur wenigen, noch zu klarenden Ausnahmen auch die aromatischen Aminosäuren fehlen. Die Protamine entstehen aus komplizierten Proteinen durch fortgesetzte Vereinfachung, bis nur noch ein Rest übrigbleibt, der ausreicht, um an der Übertragung der Erbeigenschaften mitzuwirken und die Desoxyribonucleinsäure zu binden. Das Aminosäuremuster der Protamine ist von Fischart zu Fischart verschieden und für diese charakteristisch. Die Protamine sind salzartig an die Nucleinsäure gebunden.

Zunächst schien das Vorkommen der Protamine auf die Knochenfische beschränkt zu sein. In den letzten Jahren sind sie aber auch in den Spermatozoen des Hahnes nachgewiesen worden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß sie auch in denen der höheren Stugotiere vorkommen, denn diese sind durchweg reich an Arginin. Damit gewinnen die Protamine und die Vorgänge, die zu ihrer Bildung führen, allgemeinere Bedeutung.

Während der Entwicklung des befruchteten Eies müssen aus Protaminen wieder komplizierte Eiweißkörper gebildet, also alle anderen Aminosäuren wieder angefügt werden. Wahrscheinlich werden sie dem Dotter entnommen. Wenn die weiter oben entwickelte Ansicht über die Funktion der Nucleinsäure bei der Eiweißsynthese sich bestätigen sollte, so könnte man annehmen, daß in der Desoxyribonucleinsäure der Spermatozoenkerne das Muster für die Reihenfolge der anzulagernden Aminosäuren vorgebildet ist.

Abbau und Synthese der Aminosäuren

Auch jenen freien Aminosäuren der Gewebe, die nicht für die Eiweißsynthese verwendet werden, stehen noch mehrere Wege im Stoffwechsel offen. Der breiteste ist der, auf dem sie zu Kohlendioxyd, Wasser und Harnstoff abgebaut werden und die Energie, die sie enthalten, für irgendwelche Leistungen freigemacht wird.

Bei den meisten Aminosäuren beginnt der Abbau an der Aminogruppe. Einige Aminosäuren besitzen neben der Amino- und Carboxylgruppe noch eine dritte reaktionsfähige Gruppe, an der der Abbau ebenfalls einsetzen kann, die Aminogruppe wird dann in einem späteren Stadium entfernt.

Einige Aminosäuren werden decarboxyliert und in verschiedenen tierischen und pflanzlichen Geweben hat man besondere Decarboxylasen aufgefunden. Die entstehenden Amine können meistens nicht mehr vollständig abgebaut, d. h. zur Energieerzeugung verwendet werden.

Schließlich werden einige wenige Aminosäuren in wirksame Stoffe umgewandelt. In dieser Umwandlung ist meistens eine Decarboxylierung mit eingeschlossen.

Desaminierung

Die ersten Anhaltspunkte, wie die Aminogruppe entfernt werden konnte, ergaben sich aus Versuchen von OTTO NEUBAUER (163). Er fütterte Hunde und Menschen mit Phenylaminoessigsäure und isolierte aus dem Harn Phenylglyoxylsäure und Benzoesäure. Er schloß daraus, daß die Aminogruppe unter Verbrauch von Sauerstoff ent-

Einfache Peptidsynthesen

Die natürlichen Modelle an denen diese Vorgänge studiert worden sind waren die Synthese von Hippursäure und p-Aminohippursäure aus Benzoesäure bzw p-Aminobenzoesäure und Glycin sowie die Synthese des Glutathions und des Glutamins

Unter anaeroben Bedingungen oder bei unterdrückter Atmung wird weder Hippursäure (113) noch p-Aminohippursäure synthetisiert (114). Für beide Synthesen sind Adenosintriphosphorsäure (ATP) und Coenzym A notwendig (115–116). ATP wird durch einen Oxydationsprozeß gebildet (S. 101). Deswegen unterbleibt die Synthese wenn die oxydative Phosphorylierung entkoppelt ist und so erklärt sich auch daß 2,4-Dinitrophenol nicht nur die oxydative Phosphorylierung entkoppelt sondern auch die Peptid- und Proteinsynthese sowie den Einbau von Aminosäuren in Proteine hemmt. ATP ist notwendig zur Aktivierung der Carboxylgruppe der Benzoesäure (112); es reagiert allerdings nicht direkt mit ihr sondern zunächst mit einem noch nicht eindeutig nachgewiesenen Enzym (E) wobei anorganisches Pyrophosphat ($P \sim P$) abgespalten wird und die entstandene Adenylsäure (AMP) sich mit dem Ferment vereinigt:



Der Komplex E-AMP reagiert nun mit Coenzym A (HSCoA) unter Freisetzung von AMP und Bildung eines neuen Komplexes aus dem hypothetischen Ferment und Coenzym A:



In einer dritten Reaktion tritt nun an Stelle des Enzyms der Benzoylrest an das Coenzym A:



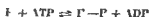
Daß Benzoyl-Coenzym A gebildet wird ist von SCHLACHTER und TAGGART gezeigt worden (118). Das Ferment welches die Benzoylgruppe auf Coenzym A überträgt ist vielleicht mit jenem identisch das die Fettsäuren aktiviert. Das andere Ferment das dann die Benzoylgruppe auf Glycin überträgt scheint für dieses spezifisch also eine Glycylacylase zu sein. Die Synthese der p-Aminohippursäure verläuft analog.

Von den beiden Bindungen im Glutathion ist die zwischen Cystein und Glycin eine echte Peptidbindung während die zwischen dem γ -Carboxyl der Glutaminsäure und dem Cystein eher der Sauramidbindung im Glutamin analog ist.

Die Synthese des Glutathions ist in Taubenmuskelleber und Taubenleber von K. BLOCK und seinen Mitarbeitern (119–125) aufgeklärt worden. Auch sie ist an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden. Ein Oxydationsprozeß muß wieder die Energie für die Bildung von ATP liefern.

Für den Aufbau jeder der beiden Bindungen des Tripeptids wird ATP benötigt. Adenosindiphosphorsäure (ADP) hemmt die Synthese. Coenzym A oder sonst ein Coenzym scheinen nicht nötig zu sein. Phosphorylierte Zwischenprodukte wurden nicht beobachtet.

Bei der Synthese beider Peptidbindungen reagiert zunächst ein Enzym mit ATP. Es bildet sich das Enzymphosphat und ADP wird frei (126–127):

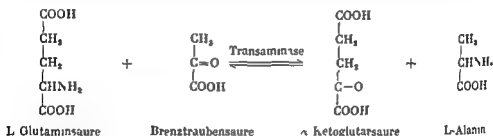


Für L Glutaminsäure kommt dagegen in der Leber eine Dehydrogenase vor die sie in α Ketoglutarinsäure überführt (174)

Es sieht so aus, als ob nur wenige der im Stoffwechsel auftretenden L Aminosäuren ihre Aminogruppe unter oxydativer Desaminierung abgeben. Setzt man L Aminosäuren Leber- oder Nierenbrei zu, so verbrauchen sie zwar Sauerstoff, gehen auch in der Regel in α Ketosäuren über, die meist sofort weiter abgebaut werden, aber selten wird die erwartete Menge Ammoniak oder Harnstoff gebildet. So muß ihnen die Aminogruppe durch eine andere Reaktion entzogen werden, die Umaminierung oder Transaminierung

Umaminierung (Transaminierung)

Die Umaminierung wurde von BRAUNSTEIN und KRITZMANN entdeckt (175 176). Sie besteht darin, daß eine Aminosäure mit einer α Ketosäure die Aminogruppe gegen den doppelt gebundenen Sauerstoff austauscht, die Aminosäure also in die α Ketosäure und die α Ketosäure in die Aminosäure umgewandelt wird. Wenn z. B. L Glutaminsäure mit Brenztraubensäure reagiert, entstehen α Ketoglutarinsäure und Alanin



Zunächst glaubte man, daß sich an dieser Reaktion nur Alanin, Asparagin und Glutaminsäure sowie die ihnen entsprechenden Ketosäuren beteiligen konnten (177). Da aber Versuche mit ^{15}N markierten Aminosäuren ergeben haben, daß dieser Stickstoff kurze Zeit nach der Verfütterung auch in anderen Aminosäuren nachzuweisen ist (178), mußte man annehmen, daß fast alle Aminosäuren durch Transaminierung in die Ketosäuren umgewandelt werden können. Umgekehrt war es möglich, mit den Ketosäuren der unentbehrlichen Aminosäuren das Wachstum von Tieren und Bakterien zu erhalten, wenn die Aminosäure selber im Futter bzw. Nährboden fehlte.

Die Ketosäuren, auf die die Aminogruppen übertragen werden, sind hauptsächlich Brenztraubensäure, α Ketoglutarinsäure und Oxaloesigsäure.

Bei in vitro Versuchen reagiert die α Ketoglutarinsäure in der Regel rascher als die beiden anderen Ketosäuren. Rohe Präparate verschiedener tierischer Gewebe können aus folgenden Aminosäuren die Aminogruppe auf α Ketoglutarinsäure übertragen: Glycin, Alanin, Serin, Cystein, α Aminobuttersäure, Asparaginsäure, Taurin, Methionin, Ornithin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Dioxiphenylalanin, Histidin und Lysin (179). Auch Cysteinsäure kann auf diese Weise in die α Ketosäure übergeführt werden (180).

Die Transaminierung wird von verschiedenen zum Teil sehr spezifischen Transaminasen katalysiert. Keine von ihnen ist bis jetzt in genügend reinem Zustand isoliert worden. Aber die Existenz spezieller Transaminasen für die Reaktion Glutaminsäure \rightleftharpoons Asparaginsäure, Glutaminsäure \rightleftharpoons Alanin konnte bewiesen werden. In die

der, um es noch einmal zu betonen, zunächst mit der Carboxylgruppe an das Enzym

Aminosäure an die Stelle des Enzyms tritt

Im übrigen geht aus *in vitro* Versuchen mit Leberhomogenaten oder mit deren Microsomen und löslicher Fraktion hervor, daß ATP den Einbau von markierten Aminosäuren in die Microsomen beschleunigt (133—136). In dem nicht dialysierbaren Anteil der löslichen Fraktion der Leberzellen soll ein Ferment vorkommen, das vielleicht in folgender Weise mit ATP eine Aminosäure aktiviert (137)



Dieses Ferment konnte zunächst zwei Aminosäuren zu einem Dipeptid vereinigen und durch fortlaufende Wiederholung der Reaktion eine Aminosäure nach der anderen anknüpfen, bis schließlich die langen Ketten entstehen, aus denen die Proteine aufgebaut sind.

Die Rolle, die das ATP bei der Proteinsynthese spielt, erklärt auch die schon seit Jahrzehnten bekannte Tatsache, daß Kohlenhydrate Eiweiß sparen. Die wichtigste Aufgabe des Kohlenhydratstoffwechsels besteht hier darin, ATP zu erzeugen. Das kann aber nur dann für die Eiweißsynthese ausgenutzt werden, wenn die Kohlenhydrate zur gleichen Zeit oder nur wenig später als die Aminosäuren aus dem Nahrungseiweiß in den Stoffwechsel eintreten (138, 139, 140).

Im Anschluß an die Aufnahme von Kohlenhydraten wird mehr ATP erzeugt, gleichzeitig nehmen die freien Aminosäuren in Blut und Gewebe zu, und sie können mehr von ihnen aktiviert werden.

Borsook hat beobachtet, daß Reticulocyten von Kaninchen bedeutend mehr Eiweiß vor allem Hämoglobin bilden, wenn ihnen außer Aminosäuren noch Glucose zugesetzt wird (132).

Auch die spezifisch dynamische Wirkung, die bekanntlich von der Aufnahme von Eiweiß oder von Aminosäuren ausgeht, kann nach Borsook (132) durch die ATP-Bildung erklärt werden. Kurze Zeit nach einer Eiweißmahlzeit steigt der Stoffwechsel an und sinkt später auf den Ausgangswert ab. Parallel damit steigen und fallen die Aminosäuren im Blut und wahrscheinlich in den Geweben (141). Gleichzeitig wird mehr ATP verbraucht, und es müssen mehr Kohlenhydrate abgebaut werden, um den erhöhten Bedarf an ATP zu decken. Danach könnte die spezifisch dynamische Wirkung dem erhöhten Energieaufwand für die Eiweißsynthese entsprechen.

Vom Peptid zum Eiweiß

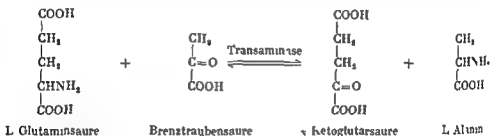
Wenn aus dem Peptid ein Protein werden soll, dann kommt es nicht nur darauf an, daß die nötigen Aminosäuren zusammengefügt werden, sondern daß dies auch in der richtigen Reihenfolge geschieht. Welcher Mechanismus dafür sorgt, daß immer wieder die gleiche Anordnung reproduziert wird, ist noch nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich müssen verschiedene Faktoren zusammenwirken. In keinem der jetzt lebenden Organismen wird Eiweiß aus einem isolierten Haufen loser Aminosäuren gebildet, sondern immer in Gegenwart von anderem Eiweiß, und der Schluß, daß das

Für L Glutaminsäure kommt dagegen in der Leber eine Dehydrogenase vor, die sie in α -Ketoglutarinsäure überführt (174)

Es sieht so aus, als ob nur wenige der im Stoffwechsel auftretenden L-Aminosäuren ihre Aminogruppe unter oxydativer Desaminierung abgeben. Setzt man L Aminosäuren Leber- oder Nierenbrei zu, so verbrauchen sie zwar Sauerstoff, gehen auch in der Regel in α Ketosäuren über, die meist sofort weiter abgebaut werden, aber selten wird die erwartete Menge Ammoniak oder Harnstoff gebildet. So muß ihnen die Aminogruppe durch eine andere Reaktion entzogen werden, die Umaminierung oder Transaminierung

Umaminierung (Transaminierung)

Die Umaminierung wurde von BRAUNSTEIN und KRITZVANK entdeckt (175, 176). Sie besteht darin, daß eine Aminosäure mit einer α Ketosäure die Aminogruppe gegen den doppelt gebundenen Sauerstoff austauscht, die Aminosäure also in die α Ketosäure und die α Ketosäure in die Aminosäure umgewandelt wird. Wenn z. B. L Glutaminsäure mit Brenztraubensäure reagiert, entstehen α -Ketoglutarinsäure und Alanin.



Zunächst glaubte man, daß sich an dieser Reaktion nur Alanin, Asparagin und Glutaminsäure sowie die ihnen entsprechenden Ketosäuren beteiligen konnten (177). Da aber Versuche mit ^{15}N markierten Aminosäuren ergeben haben, daß dieser Stickstoff kurze Zeit nach der Verfütterung auch in anderen Aminosäuren nachzuweisen ist (178), mußte man annehmen, daß fast alle Aminosäuren durch Transaminierung in die Ketosäuren umgewandelt werden können. Umgekehrt war es möglich, mit den Ketosäuren der unentbehrlichen Aminosäuren das Wachstum von Tieren und Bakterien zu erhalten, wenn die Aminosäure selber im Futter bzw. Nährboden fehlte.

Die Ketosäuren, auf die die Aminogruppen übertragen werden, sind hauptsächlich Brenztraubensäure, α Ketoglutarinsäure und Oxaloesigsäure.

Bei in vitro Versuchen reagiert die α Ketoglutarinsäure in der Regel rascher als die beiden anderen Ketosäuren. Rohe Präparate verschiedener tierischer Gewebe können aus folgenden Aminosäuren die Aminogruppe auf α -Ketoglutarinsäure übertragen: Glycin, Alanin, Serin, Cystein, α Aminobuttersäure, Asparaginsäure, Taurin, Methionin, Ornithin, Valin, Leucin, Isoleucin, Norleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Dioxypheylalanin, Histidin und Lysin (179). Auch Cysteinsäure kann auf diese Weise in die α Ketosäure übergeführt werden (180).

Die Transaminierung wird von verschiedenen zum Teil sehr spezifischen Transaminasen katalysiert. Keine von ihnen ist bis jetzt in genügend reinem Zustand isoliert worden. Aber die Existenz spezieller Transaminasen für die Reaktion Glutaminsäure \rightleftharpoons Asparaginsäure, Glutaminsäure \rightleftharpoons Alanin konnte bewiesen werden. In die

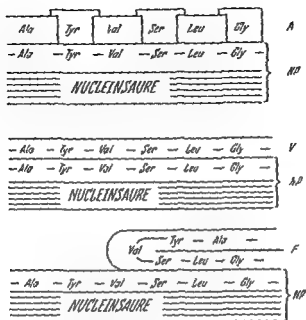


Abb 70 Nachbildung einer Peptidkette am Mustereisweiß

A adsorbierte Aminosäuren AP Nucleoproteinmuster I Verknüpfung der Aminosäuren zur Peptidkette F Faltung der Peptidkette Ala Alanin Tyr Tyrosin Val Valin Ser Serin Leu Leucin Gly Glycin

Auf Grund von Versuchen die GALE an Bakterien ausgeführt hat konnte der Nucleinsäure eine sehr spezifische Funktion zukommen. Bakterien vermehren sich sehr rasch und da Vermehrung Synthese von Eiweiß und Nucleinsäure bedeutet stellen Bakterien ein günstiges Objekt dar an dem die Beziehungen zwischen Eiweiß und Nucleinsäuresynthese studiert werden können. Man kann in *Staphylococcus aureus* den Gehalt an Nucleinsäure durch Antibiotica erniedrigen. Gleichzeitig damit vermindert sich entsprechend auch die Proteinsynthese (100). Noch eindeutiger kommt die Abhängigkeit der Eiweißsynthese von der Nucleinsäure in Versuchen zum Vorschein in denen die Zellen durch Ultraschall zertrümmert worden sind. Die Trümmer synthetisieren noch Eiweiß hören aber damit auf wenn ihnen die Ribonucleinsäure entzogen wird und beginnen wieder von neuem wenn nachträglich Ribonucleinsäure oder Desoxyribonucleinsäure zugesetzt wird. Die Nucleinsäuren beherrschen nicht nur die Synthese von Eiweiß sondern auch den Einbau einzelner Aminosäuren. In zw. den Austausch ^{14}C markierter Aminosäuren gegen die im Eiweiß vorfindenden nichtmarkierten.

In solchen Versuchen mit *Bakterientrümern* konnte die *Staphylococcen* ribonucleinsäure durch Ribonucleinsäure aus Hefe oder anderen pflanzlichen und tierischen Geweben nicht ersetzt werden. Das spricht für ihren spezifischen Aufbau. Wird aber die Nucleinsäure nicht auf einmal sondern nach und nach entfernt so wird nicht der Einbau aller Aminosäuren gleichzeitig gestoppt sondern der von Glycin, Asparagin

Wahrscheinlich existiert auch ein Asparagintransaminasesystem, da Asparagin in Gegenwart von α Ketosäuren rascher desamidiert wird (190). Es fehlt aber in der Niere. Die beteiligte Transaminase ist verschieden von der Glutamintransaminase. Das dabei entstehende Amid der Oxalessigsäure wird nicht so schnell hydrolysiert wie das Amid der α Ketoglutaräure und kann seinerseits α Aminosäuren transaminieren, wobei Asparagin zurückgebildet wird.

Glutamin wird aus Glutaminsäure und Ammoniumsalzen in Gegenwart von Adenosintriphosphorsäure zurückgebildet (130, 191, 192).

Die beiden folgenden Schemata (Abb. 71a, 71b) zeigen den Zusammenhang der beiden Transaminasesysteme mit anderen Vorgängen im intermediären Stoffwechsel.

Als Coenzyme der Transaminierung wirken Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat wahrscheinlich nach folgendem Schema (193, 194).

- 1 Pyridoxalphosphat (oder Pyridoxaminphosphat) + Enzym \rightleftharpoons Enzym Pyridoxalphosphat (oder Enzym Pyridoxaminphosphat)
- 2 Enzym Pyridoxaminphosphat + α Ketoglutaräure (oder Oxalessigsäure) \rightleftharpoons Enzym Pyridoxalphosphat + Glutaminsäure (oder Asparaginsäure)

Alle entbehrlichen Aminosäuren kann der Tierkörper synthetisieren. Er geht dabei entweder von den entsprechenden α Ketosäuren aus, die ihm der Citronensäurecyclus (α Ketoglutaräure, Oxalessigsäure) oder der Zuckerabbau (Brenztraubensäure) liefern, oder er wandelt eine Aminosäure in eine andere um. Die α Ketosäuren werden mit Hilfe von Ammoniak und einem Wasserstoffdonator reaktiv aminiert (Umkehr der oxidativen Desaminierung) oder es findet einfach eine Umaminierung zwischen den genannten Ketosäuren und einer anderen Aminosäure statt.

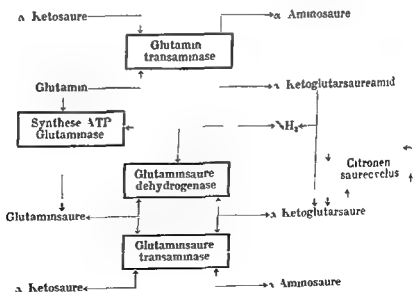
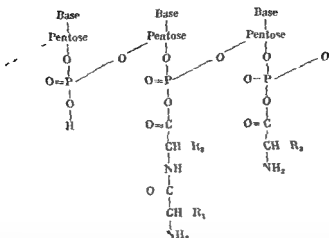


Abb. 71a Die wichtigsten Desaminierungs- und Transaminierungsreaktionen der Glutaminsäure nach MEISTER



Das Peptid wurde langs der Nucleinsäure eine Aminosäure nach der anderen gleich in der richtigen Reihenfolge aufnehmen, sich schließlich ablosen und dabei falten

Wenn ein Protein aus mehreren Peptidketten besteht, mußten an benachbarten Nucleinsäuren die anderen Ketten aufgebaut gleichzeitig abgelöst und dann mit einander vereinigt werden

Umformung der Eiweißkörper

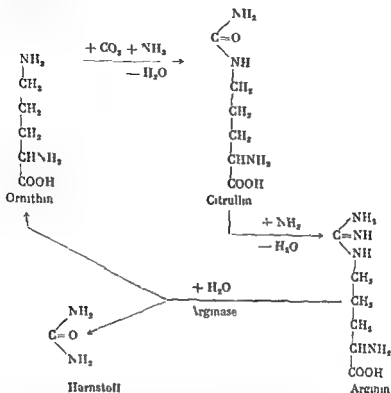
Nach der bisherigen Darstellung konnte man schließen, daß das Eiweiß für Wachstum und Regeneration nur aus dem Vorrat freier Aminosäuren synthetisiert werde. Zweifellos ist das auch häufig der Fall wie z. B. beim Wachstum der Bakterien, der Bildung adaptiver Enzyme und bei der Synthese des Hämoglobins in den Erythroblasten und den Reticuloeyten.

In manchen Fällen namentlich bei der Bildung der Antikörper, entsteht das neue Eiweiß so rasch, daß eine Synthese aus Aminosäuren nicht nachkome. Wahrscheinlich wird hier in der Zelle stets vorhandenes Protein in neues dadurch umgeformt, daß Peptide oder Aminosäuren abgespalten oder neue angefügt werden, oder beides zugleich geschieht. Es gibt Fermente, die Glutaminsäurereste auf andere Aminosäuren, vielleicht auch Peptide übertragen, sogenannte Transpeptidasen (151, 155, 156, 157). Möglicherweise existieren ähnliche Fermente für andere Peptide und Aminosäuren.

Für die Bildung von Proteinen aus anderen lassen sich noch mehr Beispiele anführen wie die Aktivierung von Pepsinogen und Trypsinogen (44), die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin (158, 159) usw. Wahrscheinlich werden auch die Proteohormone der Hypophyse auf diese Weise aus einem oder einigen Mutterproteinen gebildet, denn dieses Organ ist besonders reich an proteolytischen Fermenten. Ein Beispiel aus neuester Zeit ist die von ROKA nachgewiesene Umwandlung von Faktor VII, einem Eiweiß des Blutplasmas, in Prothrombin durch Leberhomogenate (160).

Das älteste und meistzitierte Beispiel für eine Umformung von Eiweißkörpern ist die Bildung der Protamine bei der Reifung von Fischspermatozoen. In den Hoden der Knochenfische kann man Protamine erst von dem Zeitpunkt an in den Zellkernen nachweisen, da Spermatozoen zu erkennen sind (161, 162). Während der Reifungs

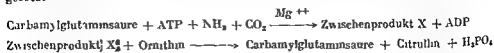
Ornithin eine große Menge Harnstoff bilden. Im Verlauf des Cyclus werden zwei Moleküle Ammoniak und ein Molekül Kohlendioxyd gebunden nach folgendem summarischen Schema



Harnstoff kann nur in den Organen gebildet werden, in denen Arginase vorkommt, bei den Säugetieren und beim Menschen in der Leber

In den letzten Jahren sind in Versuchen mit Gewebeschnitten und -homogenaten, Zellfraktionen und an ganzen Tieren die einzelnen Stadien des Cyclus genauer analysiert und der Mechanismus der Synthese des Citrullins sowie dessen Umwandlung in Arginin weitgehend geklärt worden

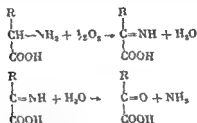
Citrullin wird nur in Gegenwart von Sauerstoff synthetisiert, in dessen Abwesenheit nur dann, wenn ATP zugefügt wird. Ferner müssen noch außer Ammoniak und Kohlendioxyd größere Mengen von Carbamylglutaminsäure sowie Magnesiumionen vorhanden sein (196, 197, 198). Die Carbamylglutaminsäure geht mit Kohlendioxyd, Ammoniak und Phosphorsäure aus ATP in ein sehr labiles Zwischenprodukt X über, das leicht in Carbamylglutaminsäure, Kohlendioxyd, Ammoniak und Phosphorsäure zerfällt (199). Dieses Zwischenprodukt reagiert nun mit Ornithin und bildet Citrullin, Carbamylglutaminsäure wird zurückgebildet und Phosphorsäure freigesetzt



Die Carbamylglutaminsäure kann durch Acetyl- oder Formylglutaminsäure und sogar durch Carbamylalanin (200) vertreten werden (200a)

fernt und die Aminosäure in die α -Ketosäure übergeführt wird, aus der dann durch Decarboxylierung und Oxydation die nächst medere Fettsäure entsteht

KNOOP (164) war es dann, der die oxydative Desaminierung näher analysierte und für sie folgende summarische Gleichung aufstellte



Heute wird diese Gleichung etwas anders formuliert. Es reagiert nicht ein halbes, sondern ein ganzes Molekül Sauerstoff, und an Stelle von Wasser entsteht Wasserstoffsuperoxyd. Letzteres wird in der Regel durch die stets anwesende Katalase in Wasser und Sauerstoff zerlegt. Sollte das einmal nicht geschehen, dann könnte das Wasserstoffsuperoxyd die α -Ketosäure gleich zur nächst niederen Fettsäure oxydieren.

Die Ergebnisse der oxydativen Desaminierung wurden von zahlreichen anderen Autoren bestätigt. Meist wurde mit körperfremden und synthetischen Aminosäuren gearbeitet. Die als Zwischenstufe angenommene Iminosäure wurde bis jetzt noch nicht gefaßt, sondern ihr Auftreten indirekt bewiesen. Für die Desaminierung muß der Wasserstoff am α -Kohlenstoff vorhanden sein, und von den beiden Wasserstoffen der Aminogruppe darf höchstens einer (z. B. durch eine Methylgruppe) substituiert sein.

Sauerstoffase isohert (165, 165a) Sie braucht als Coferment Flavinadenindinucleotid (166, 166a, 167) und desaminiert zwar die meisten D-Aminosäuren, nicht aber z. B.

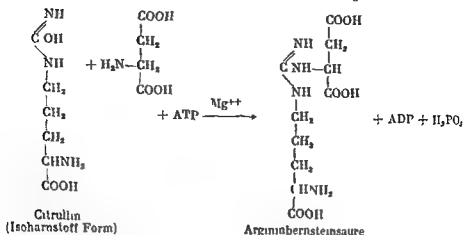
istung der D-Aminosäure-
frier verwertet verputtete
In pflanzlichen Geweben
keine Rolle spielen, wie

konnten durch das Ferment desaminiert werden, ihr Kohlenstoffgerüst geht dann in den normalen Stoffwechsel ein.

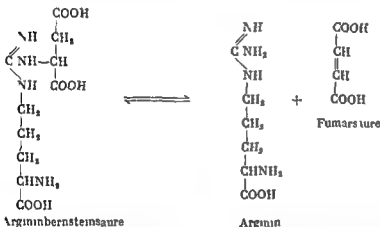
Ein anderes Flavinferment oxydiert Glycin zu Glyoxylsäure und Ammoniak (169). Es wurde in verschiedenen Organen nachgewiesen, aber noch nicht entschieden, wie weit es im intakten Gewebe tatsächlich zur Wirkung gelangen kann.

Schließlich soll auch eine L-Aminosäureoxydase existieren (170, 171, 172), die eine Reihe von L-Aminosäuren oxydativ desaminiert. Eine von BLANCHARD und Mitarbeitern aus der Rattenmilch isolierte L-Aminosäureoxydase braucht Riboflavinphosphorsäure als Coenzym (173). Ihre Aktivität ist aber sehr gering, und es fragt sich, ob sie im normalen Ablauf des Zellstoffwechsels überhaupt zur Geltung kommt. Die L-Aminosäureoxydase aus Rattenmilch greift Asparagin und Glutaminsäure sowie Serin und Threonin nicht an.

Argininbernsteinsäure bei der Harnstoffbildung



Die Argininbernsteinsäure wird schließlich durch ein besonderes Ferment in Arginin und Fumarsäure gespalten, eine reversible Reaktion



Wenn Citrullin in Arginin übergeführt wird, reagiert Ammoniak höchstens indirekt mit Es kann erst unter reduktiver Aminierung von α Ketoglutarinsäure gebunden werden, wozu der Wasserstoff von reduziertem Diphosphopyridinnucleotid geliefert wird Die entstandene Glutaminsäure transaminiert dann mit Oxallessigsäure, und jetzt erst entsteht Asparaginsäure, die dann mit Citrullin reagiert Die Aminogruppe, die aus den Aminosäuren durch Transaminierung herausgenommen wird, kann durch Vermittlung von Oxallessigsäure bzw Asparaginsäure direkt in den Harnstoff eingebaut werden Nur bei der Synthese des Citrullins wird Ammoniak aufgenommen

Durch α Ketoglutarinsäure und Oxallessigsäure hängt der Harnstoffcyclus eng mit dem Citronensäurecyclus zusammen

Schicksal des stickstofffreien Restes der Aminosäuren

Die α Ketosäuren, welche nach der Desaminierung oder Transaminierung von einer Aminosäure zurückbleiben, gelangen auf ihrem weiteren Abbau mit wenigen Ausnahmen früher oder später in den Citronensäurecyclus Einige, wie z B die aus Alanin entstehende Brenztraubensäure, können vorher in Zucker umgewandelt wer

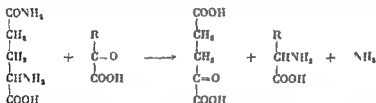
Reaktion Asparaginsäure \rightleftharpoons Alanin ist wahrscheinlich die Glutaminsäure eingeschaltet in der Weise daß Asparaginsäure erst mit α Ketoglutarinsäure und die dabei gebildete Glutaminsäure dann mit Brenztraubensäure reagiert (181, 182)

Tyrosin reagiert in Leberbrei direkt mit Brenztraubensäure (5)

Neudings ist weiter gezeigt worden, daß die Aminogruppe einer Aminosäure auch auf Glutaminsäure übertragen und diese in Glutamin übergeführt werden kann. In Nierenbrei wird z. B. die Aminogruppe des Tyrosins auf die γ Carboxylgruppe der Glutaminsäure übertragen (183). Wahrscheinlich kann auch Asparaginsäure Ammoniak in gleicher Weise aufnehmen.

Die Amide der beiden Aminodicarbonsäuren spielen auch bei der Aminierung der α Ketosäuren eine große Rolle (184). Für die Abspaltung der Amidgruppen des Glutamins kommen in der Leber zwei Fermente vor. Eines desamidiert nur in Gegenwart von Phosphat, das andere dagegen nur in Gegenwart einer α Ketsäure (185, 186, 187, 188). Wahrscheinlich gilt ähnliches auch für das Asparagin.

Wird eine Ketsäure mit L Glutamin und dem zweiten Ferment stehen gelassen, so bilden sich stöchiometrische Mengen von Ammoniak, Aminosäure und α Ketoglutarinsäure. Das Ammoniak stammt ausschließlich aus der Amidgruppe.



D Glutamin kann L Glutamin bei dieser Reaktion nicht vertreten. Wird letzteres durch L Glutaminsäure ersetzt, dann läuft die Transaminierung viel langsamer ab oder unterbleibt ganz.

Die Transaminierung läuft der Desamidierung voraus und als Zwischenprodukt tritt α Ketoglutarinsäureamid oder im Falle des Asparagins Oxalacetinsäureamid auf.

Durch diese Reaktion können viele Aminosäuren aus den α Ketsäuren synthetisiert werden wie Glycin, Alanin, Serin, Cystin, Aminobuttersäure, Norvalin, Norleucin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Methionin, Glutaminsäure, Asparagin, Arginin. Die Reaktion geht nicht mit den α Ketsäuren von Valin und Isoleucin. Vielleicht dürfen die beiden H-Atome am β C-Atom nicht fehlen.

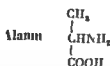
Mit dem Ketoanalogon des Arginins werden bei dieser Reaktion Harnstoff, Glutamin, γ -Halbaldehyd und Glutaminsäure gebildet. Wahrscheinlich entsteht durch

geführt wird

Ornithin kann seine δ Aminogruppe auch auf Glyoxylsäure übertragen und so Glycin bilden.

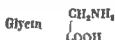
Bei der Reaktion des Glutamintransaminasesystems mit β Mercaptobrenztraubensäure entsteht Alanin und nicht Cystein, der Schwefel wird erst durch ein eigenes weit verbreitetes Enzym abgespalten (189), bevor die Aminogruppe übertragen wird.

Die einzelnen Aminosäuren und ihre wichtigsten Reaktionen



L Alanin wie D Alanin werden leicht in Brenztraubensäure übergeführt, ersteres wohl vorwiegend durch Transaminierung mit α Ketoglutar Säure und weniger durch oxydative Desaminierung (173) Die D Form dagegen wird ausschließlich durch die D Aminosäureoxydase oxydativ desaminiert Die Brenztraubensäure kann je nach den Bedürfnissen des Stoffwechsels in Zucker umgewandelt, zu Essigsäure oxydiert werden und dann in den Citronensäurecyclus eintreten oder zur Synthese von Fettsäuren und Cholesterin verwendet werden Sie kann ferner zu Oxalessigsäure carboxyliert werden und anschließend entweder mit Essigsäure aus der β Oxydation der Fettsäuren zu Citronensäure kondensiert oder mit Hilfe von Ammoniak zu Asparaginsäure aminiert werden Das Alanin ist somit nicht nur der beste Zuckerlieferant unter den Aminosäuren sondern es kann noch andere wichtige Stoffwechselprozesse unterhalten

Es ist eine ausgesprochen entbehrliche Aminosäure da es leicht aus Brenztraubensäure synthetisiert werden kann findet sich aber in fast allen Eiweißkörpern



Aus neueren Versuchen mit ^{14}C markiertem Glycin ergibt sich daß diese einfachste Aminosäure in viele Prozesse eingeschaltet ist Wie schon erwähnt kommt in vielen tierischen Organen vor allem in Leber und Niere von Säugern ein spezifisches gelbes Ferment vor das Glycin zu Glyoxylsäure desaminiert (169) Unter physiologischen Bedingungen scheint es aber wenig Gelegenheit zur Wirkung zu haben denn Leberschnitte bilden aus Glycin nur wenig Harnstoff und Ammoniak (207)

In vitro wird die Glyoxylsäure die bei der Desaminierung des Glycins entsteht zunächst zu Ameisensäure und Kohlendioxyd oxydiert Die Ameisensäure wird in einer anschließenden Reaktion zu Kohlendioxyd oxydiert oder als C_1 Körper für Synthesen verwandt Fällt viel Glyoxylsäure an so wird sie teilweise in Oxalsäure übergeführt die nicht weiter abgebaut werden kann (208)

Aus Glyoxyl- und Glycolsäure kann Glycin resynthetisiert werden (208)

Glycin wird mit Benzoesäure zu Hippursäure, mit Cholsäure zu Glykocholsäure vereinigt es kann in den Porphyrin- und Purinring eingebaut werden Methylierung von Glycin liefert Sarcosin und Betain Durch Amidierung wird es in Guanidinessigsäure und durch anschließende Methylierung in Kreatin umgewandelt Vielleicht wird es zu Colamin reduziert Sehr leicht geht es in Serin über (s. folgender Abschnitt) durch Umkehr der Prozesse durch die es aus dem Serin entsteht also Addition von Ameisensäure mit anschließender Reduktion Glycin kann auch auf dem Umweg über Colamin aus Serin entstehen (S. 415) Die Umwandlung in Zucker geht über Serin und Brenztraubensäure

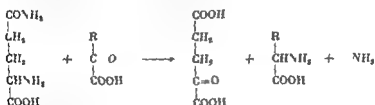
Reaktion Asparaginsäure \rightleftharpoons Alanin ist wahrscheinlich die Glutaminsäure eingeschaltet in der Weise daß Asparaginsäure erst mit α Ketoglutarinsäure und die dabei gebildete Glutaminsäure dann mit Brenztraubensäure reagiert (181, 182)

Tyrosin reagiert in Leberbrei direkt mit Brenztraubensäure (5)

Neuerdings ist weiter gezeigt worden daß die Aminogruppe einer Aminosäure auch auf Glutaminsäure übertragen und diese in Glutamin übergeführt werden kann. In Nierenbrei wird z. B. die Aminogruppe des Tyrosins auf die γ Carboxylgruppe der Glutaminsäure übertragen (183). Wahrscheinlich kann auch Asparaginsäure Ammoniak in gleicher Weise aufnehmen.

Die Amide der beiden Aminodicarbonsäuren spielen auch bei der Aminierung der α Ketosäuren eine große Rolle (184). Für die Abspaltung der Amidgruppen des Glutamins kommen in der Leber zwei Fermente vor. Eines desamidiert nur in Gegenwart von Phosphat, das andere dagegen nur in Gegenwart einer α Ketosäure (185, 186, 187, 188). Wahrscheinlich gilt ähnliches auch für das Asparagin.

Wird eine Ketosäure mit L. Glutamin und dem zweiten Ferment stehen gelassen, so bilden sich stochiometrische Mengen von Ammoniak, Aminosäure und α Ketoglutarinsäure. Das Ammoniak stammt ausschließlich aus der Amidgruppe.



D. Glutamin kann L. Glutamin bei dieser Reaktion nicht vertreten. Wird letzteres durch L. Glutaminsäure ersetzt, dann läuft die Transaminierung viel langsamer ab oder unterbleibt ganz.

Die Transaminierung läuft der Desamidierung voraus und als Zwischenprodukt tritt α Ketoglutarinsäureamid oder im Falle des Asparagins Oxalazessigsäureamid auf.

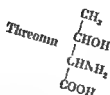
Durch diese Reaktion können viele Aminosäuren aus den α Ketosäuren synthetisiert werden wie Glycin, Alanin, Serin, Cystin, Aminobuttersäure, Norvalin, Norleucin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Methionin, Glutaminsäure, Asparagin, Arginin. Die Reaktion geht nicht mit den α Ketosäuren von Valin und Isoleucin. Vielleicht dürfen die beiden H-Atome am β C-Atom nicht fehlen.

Mit dem Ketoanalogon des Arginins werden bei dieser Reaktion Harnstoff, Glutamin, γ -Aldehyd und Glutaminsäure gebildet. Wahrscheinlich entsteht durch Transaminierung erst Arginin, α Ketoglutarinsäure und Ammoniak. Arginin wird zu Ornithin und Harnstoff gespalten. Ornithin überträgt seine δ -Aminogruppe auf die α Ketoglutarinsäure, wobei jenes in den γ -Aldehyd und diese in Glutaminsäure übergeführt wird.

Ornithin kann seine δ -Aminogruppe auch auf Glyoxylsäure übertragen und so Glycin bilden.

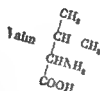
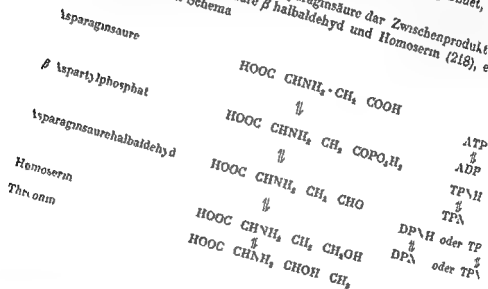
Bei der Reaktion des Glutamintransaminasesystems mit β -Mercaptoalanin entsteht Cystein und nicht Cystin; der Schwefel wird erst durch ein eigenes weit verbreitetes Enzym abgespalten (189), bevor die Aminogruppe übertragen wird.

Threonin und Valin



Threonin ist eine unentbehrliche Aminosäure. Sein Abbau im Tierkörper ist noch nicht genau bekannt. Vermutlich wird es oxydativ in Glycin und Essigsäure gespalten (208). Bakterien bauen es in ähnlicher Weise wie Serin ab. Wahrscheinlich wird zuerst Wasser abgespalten und α -Aminocrotonsäure gebildet, die dann in α -Ketobuttersäure und Ammoniak zerfällt (217).

Bakterien stellen Threonin aus Asparaginsäure dar. Zwischenprodukte sind Aspartat β -phosphat, Asparaginsäure β -Halbaldehyd und Homoserin (218), entsprechend dem nachfolgenden Schema



Valin ist ebenfalls eine unentbehrliche Aminosäure. Tiere, in deren Futter es fehlt, zeigen eigentümliche Symptome von seiten des Zentralnervensystems. Drei der 16 Kohlenstoffatome, sehr wahrscheinlich die des Isopropylrestes, können in Zucker umgewandelt werden (219). Da α -Ketoglutarinsäure und Isobuttersäure ebenfalls mit drei Kohlenstoffatomen in Zucker übergehen, muß Valin erst in die entsprechende Ketosäure umgewandelt werden, wahrscheinlich durch oxydative Desaminierung. Allerdings reagiert die L-Aminosäureoxydase mit Valin sehr langsam (173). Die α -Ketoglutarinsäure kann Valin im Fütterungsversuch ersetzen, kann somit am-

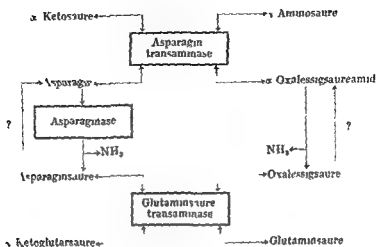


Abb 71b Die wichtigsten Desaminierungs- und Transaminierungsreaktionen der Asparaginsäure nach MEISTER

Die α Ketosäuren der unentbehrlichen Aminosäuren ausgenommen Lysin können, wie bereits erwähnt (S 406), diese selbst im Wachstumsversuch vertreten, d h in die Aminosäuren umgewandelt werden. Das Kohlenstoffskelett muß mit der Nahrung geliefert werden.

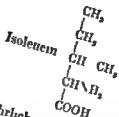
Schließlich können Aminosäuren ineinander umgewandelt werden. Serin kann in Glycin und dieses wieder in Serin übergeführt werden. Glutaminsäure entsteht beim Abbau von Prolin, Ornithin und Histidin. Lysin wird in ganz geringem Umfang zu α Amino adipinsäure oxydiert, Ornithin kann wahrscheinlich auch in Prolin übergeführt werden. Die Einzelheiten über diese Vorgänge findet man bei den individuellen Aminosäuren (S 414).

Harnstoffbildung

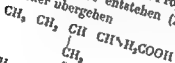
In den vorausgehenden Kapiteln wurde geschildert, wie die Aminogruppe aus den Aminosäuren entfernt wird. Dabei entsteht Ammoniak, entweder direkt durch oxydative Desaminierung oder indirekt auf dem Umweg über die Transaminierung mit Glutamin oder Asparagin. Nur im Wasser lebende Tiere können Ammoniak als solches ausscheiden, die anderen wandeln es in Harnstoff um, wenn sie es nicht gerade zur Ammonierung einer α Ketosäure oder zur Neutralisierung eines Säurekatalysators im Harn verwenden können. Die Vögel führen es über Harnstoff in Harnsäure über und scheiden es in dieser Form aus.

Der Harnstoff wird durch einen Cyclus gebildet, wie wir aus den Arbeiten wissen, die KREBS und HENSELEY vor mehr als zwanzig Jahren aus der Thannhauserchen Klinik veröffentlicht haben (195). Glieder dieses Cyclus sind Ornithin, Citrullin und Arginin. Letzteres wird durch Arginase in Harnstoff und Ornithin gespalten, und dieses kann dann von neuem in den Cyclus eintreten. So kann eine kleine Menge

Isoleucin

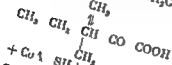


Isoleucin ebenfalls unentbehrlich. Sein Abbau wirkt nur schwach ketogen dagegen wenig aber eindeutig glucoplastisch. Sein Abbau soll ähnlich wie der des Leucins verlaufen zu erst Umaminierung zur entsprechenden Ketosäure, Bildung von α Methylbutyryl Co A α β Dehydrierung Anlagerung von Wasser und Übergang in β Oxy α methyl β ketosäure und schließlich Spaltung durch ein zweites Molekül Coenzym A zu Acetyl Coenzym A und Propionyl Co A. Aus zwei Molekülen Acetyl Coenzym A kann Acetessigsäure entstehen (225). Die Propionsäure aus Propionyl Co A konnte in Zucker übergehen.

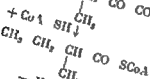


Isoleucin

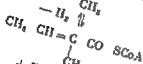
α Keto β -methylvaleriansäure



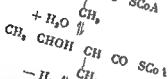
α Methylbutyryl Co A



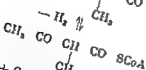
α Methylcrotonyl Co A



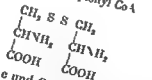
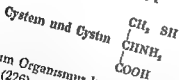
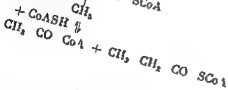
α Methyl β oxy butyryl Co A



α Methyl β ketobutyryl Co A



Acetyl Co A und Propionyl Co A



Cystein und Cystin
Cystein wird im Organismus leicht durch Cytochrom c und Cytochromoxydase z Cystin oxydiert (226). Atemgifte wie Cyanide, Natriumsulfid und Kohlenmonoxyd hemmen die Oxydation. Sie kann auch mit elementarem Schwefel durchgeführt werden, der dabei in Schwefelwasserstoff übergeht. Umgekehrt wird Cystin durch die reduzierte Form des Diphosphorpyridinmucleotides zu Cystein reduziert. wenigstens in Hefe und höheren Pflanzen.

JONES, SPECTOR und LIPMAN (200b) haben in Versuchen mit Acetonrockenpulvern aus Rinderleberextrakten bestätigt, daß für die Synthese des Citrullins außer Ornithin, ATP, Ammoniak und Kohlendioxyd noch ein am Stickstoff acyliertes Derivat der Glutaminsäure als Cofaktor notwendig ist. Sie fanden aber weiter, daß dasselbe Enzympräparat aus Ornithin und Carbamylphosphat auch in Abwesenheit von Aktivatoren sofort Citrullin bildet. Wahrscheinlich reagieren Carbamylglutaminsäure und die anderen Aktivatoren zunächst mit ATP und bilden erst Carbamylphosphat, das dann seinerseits mit Ornithin reagiert. Der genaue Verlauf der Reaktion muß allerdings noch geklärt werden. Carbamylphosphat verhält sich somit wie das Zwischenprodukt X und hat noch andere Eigenschaften mit ihm gemeinsam. GRISOLIA und Mitarbeiter bezweifeln jedoch die Identität des Carbamylphosphates mit dem Zwischenprodukt X (200 g).



Die Bakterien (*Streptococcus faecalis*) synthetisieren Citrullin in zwei Stufen. Zuerst wird Carbinamat durch ATP phosphoryliert und dann aus dem entstandenen Carbamylphosphat der Carbamylrest auf Ornithin gemäß der oben angeführten Gleichung übertragen.

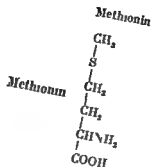


Beide Reaktionen werden durch besondere Enzyme katalysiert (200b).

Carbamylphosphat kann auch mit Asparaginsäure reagieren und Carbamylasparaginsäure (Ureidobornsteinsäure) bilden. Letztere ist eine Vorstufe in der Synthese der Orotsäure (S. 533), die von tierischen Geweben in Uracil und Cytosin umgewandelt wird. So besteht eine Verbindung vom Harnstoffzyklus zum Pyrimidinstoffwechsel. Die Rattenleber kann Citrullin in Orotsäure überführen, vermutlich über Carbamylphosphat und Carbamylasparaginsäure (200c, 200d, 200e, 200f).



An der Umwandlung von Citrullin in Arginin wirken Asparaginsäure, Magnesiumionen und wieder ATP mit (201). An sich könnte es sich um eine einfache Transaminierung handeln, in der Citrullin die Funktion einer α -Ketosäure übernimmt. Die Reaktion ist jedoch nicht reversibel und verbraucht Phosphatenergie. Die Asparaginsäure kondensiert sich mit der Isoharnstoff-Form des Citrullins zu Argininbornsteinsäure (202). Zuvor wird der Carbonylkohlenstoff des Citrullins durch ATP in einer noch nicht geklärten Weise aktiviert. Das aktivierte Produkt reagiert dann erst mit der Asparaginsäure unter Abspaltung von anorganischem Phosphat.

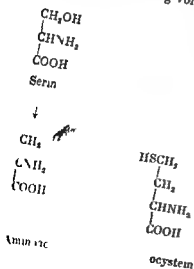


Die Hauptbedeutung des Methionins im Stoffwechsel liegt darin, daß es an der Synthese des Cysteins und an den Methylierungen im Organismus beteiligt ist

Wenn Methionin an Cystinuriker verabreicht wird, scheiden sie mehr Cystin aus (238), und wenn es zusammen mit Brombenzol an Kaninchen verfüttert wird, erscheint Mercaptursäure in ihrem Harn (239) Wie schon erwähnt, geht nur der Schwefel des Methionins in das Cystin über

Die Synthese von Cystein aus Methionin findet vor allem in der Leber statt. Allerdings bilden Leberpräparate nur sehr wenig Cystein, wenn ihnen Methionin zugesetzt wird. Setzt man dagegen den gleichen Leberpräparaten Homocystein und Serin zu, so findet sich ungefähr 60% des Schwefels im Cystein wieder (240). Wenn Methionin das durch ^{34}S und ^{14}C in β und γ markiert ist, an Ratten verfüttert wird, so enthält das isolierte Cystin nur ^{34}S . Seine Kohlenstoffatome sind nicht radioaktiv (241). Damit ist bestätigt, daß nur der Schwefel des Methionins in das Cystin übergeht und Kohlenstoff und Stickstoff aus dem Serin stammen.

Zunächst muß Methionin entmethyliert und in Homocystein übergeführt werden. Gleichzeitig wird wahrscheinlich Serin zu Aminoacrylsäure dehydratisiert, die sich sofort mit Homocystein zu Cystathionin kondensiert. Dieses wird durch eine Thionase in Cystein und Homoserin zerlegt. Cystathionin kann wohl Cystin, aber nicht Methionin in der Ernährung wachsender Ratten vertreten, ein Zeichen dafür, daß aus ihm nicht Homocystein abgespalten werden kann. Somit ergibt sich folgendes Schema für den Weg von Homocystein zu Cystein:



den andere erst auf dem Umweg über den Citronensäurecyclus. Eine weitere Gruppe (z. B. Leucin, Isoleucin, Tyrosin) liefert vor dem Eintritt in den Citronensäurecyclus Acetessigsäure und erhöht im Diabetes die Acidose.

Die Einzelheiten über das Schicksal der Kohlenstoffgerüste werden bei den individuellen Aminosäuren dargestellt.

Decarboxylierung der Aminosäuren

In den tierischen Geweben wird nur ein Teil der Aminosäuren decarboxyliert, mehr in pflanzlichen Geweben und in Bacterien. Mit Gewebsbreiten haben zum ersten Mal Holz und seine Mitarbeiter Tyrosin, Dioxyphenylalanin und Histidin decarboxyliert (203). Die nachfolgende Übersicht gibt darüber Auskunft, welche Aminosäuren vom Tier decarboxyliert werden und welche Produkte entstehen (204).

Serin	zu	Colamin
Cysteinsäure	"	Taurin
Tyrosin	"	Tyramin
Dioxyphenylalanin	"	Oxytyramin
p-Oxyphenylserin	"	p-Oxyphenylathanolamin (Arterenol)
5-Oxytryptophan	"	Serotonin
Histidin	"	Histamin
Arginin	"	Agmatin
Glutaminsäure	"	γ -Aminobuttersäure
Asparaginsäure	"	β -Alanin

Für diese Decarboxylierungen existieren in verschiedenen Organen namentlich Leber und Niere Decarboxylasen, die zum Teil recht spezifisch auf die einzelnen Aminosäuren eingestellt sind und — vielleicht mit Ausnahme der Histidindecarboxylase — Pyridoxalphosphat als Coferment benötigen (205).

Physiologisch wichtig ist die Decarboxylierung für die Bildung des Taurins, Histamins, Tyramins, Arterenols und Serotonins. Taurin ist Bestandteil einer Gallensäure. Histamin erweitert die Kapillaren, und die drei anderen Amine wirken auf die glatte Muskulatur der Gefäße und des Darmes. Das Gehirn decarboxyliert Glutaminsäure zu γ -Aminobuttersäure, die im Stoffwechsel der Nervenzelle anscheinend eine besondere Funktion zu erfüllen hat. Asparaginsäure wird nur durch Bacterien zu β -Alanin decarboxyliert. Putrescin und Cadaverin werden zwar bei der Cystinurie ausgeschieden, müssen aber durch die Darmbakterien aus Ornithin und Lysin gebildet werden, da die entsprechenden Decarboxylasen im Tierkörper fehlen. Ein Teil der Amine, die im Darm entstehen, ist neben anderen Substanzen Ursache für die Autointoxikation vom Darm aus.

Die meisten Amine können noch über die Aldehyde zu den entsprechenden Carbonsäuren, aber selten vollständig oxydiert werden.

Unter den tierischen Geweben sind besonders Leber, Niere und Gehirn reich an Decarboxylasen. In den Zellen am Grunde der Dunndarmkrypten wird Serotonin gebildet (206).

Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Decarboxylierung reversibel ist, also Aminosäuren aus den entsprechenden Aminen und Kohlendioxyd resynthetisiert werden können.

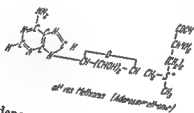
„Aktives Methionin“

Interessant ist, daß der radioaktive Schwefel im Methionin und Cystin der Milch von Ziegen, Schafen und Kühen erscheint, wenn ihnen $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ verfüttert wird (245) Unter ähnlichen Bedingungen legen Hühner Eier, deren Cystin ^{35}S enthält (246) Vielleicht haben hier die Darmbakterien das Sulfat reduziert Allerdings bauten gleich gefütterte Kaninchen ebenfalls ^{35}S in das Cystein ihrer Gewebsproteine ein, obwohl verhindert worden war, daß sie ihren Kot fraßen (247)

Transmethylierungen und andere Reaktionen der Methylgruppe

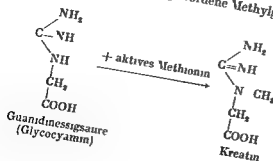
Wenn Methionin seinen Schwefel für die Synthese von Cystein zur Verfügung stellen soll, muß erst, wie erwähnt, die Methylgruppe abgespalten werden. Diesem Vorgang kommt eine allgemeine Bedeutung im tierischen und pflanzlichen Organismus zu, denn er liefert die Methylgruppe für die Umwandlung von Colamin in Cholin, von Guanidinessigsäure in Kreatin, von Carnosin in Anserin, von Glycin in Sarcosin und in Beta in, von Arterenol in Adrenalin, von Nicotinsäure in Trigonellin usw., d. h. für die Transmethylierungen. Nebenbei entsteht Homocystein, das der Bildung von Cystein dienen oder in Methionin zurückverwandelt werden kann. Die Analyse dieses Vorgangs lehrt gleichzeitig Näheres über den ersten Schritt der Cystein- und den letzten der Methioninsynthese. Bei diesem muß dann noch untersucht werden, woher die Methylgruppe geliefert wird. Da ferner die Methylgruppe auch oxydativ, d. h. als Formaldehyd oder Ameisensäure entfernt werden kann, besteht eine enge Beziehung zwischen dem Methioninstoffwechsel und dem der C_1 -Körper.

In der Methylierung von Guanidinessigsäure zu Kreatin sind zwei Fermentreaktionen zu unterscheiden (248, 249, 250). Ein aktivierendes Enzym führt in Gegenwart von ATP Methionin in „aktives Methionin“ über. Magnesiumionen und Glutathion müssen dabei zugegen sein. Das aktive Methionin soll eine Verbindung mit Adenosin sein, der folgende vorläufige Formel zugeschrieben wird. Der Adenosinrest wird offen



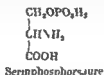
Nach dieser Formel ist Adenosinmethionin eine Sulfoniumverbindung mit positiv geladenem Schwefel

Ein zweites Ferment überträgt die labil gewordene Methylgruppe auf die Guanidinessigsäure





Diese einfachste Oxyaminosäure ist in den Eiweißkörpern ebenso verbreitet wie das Alanin. In den Phosphorproteiden Casein und Vitellin kommt Serin als Phosphorsaurester vor. Ferner ist es ein Baustein der Serinlephaline.



Die β Oxyaminosäuren werden nicht wie die einfachen Aminosäuren deaminiert, sondern in der Regel erst an dem Kohlenstoffatom, das die Hydroxylgruppe trägt, oxydiert. Darauf hat schon Knoop aufmerksam gemacht und geschlossen, daß aus Serin Glycin gebildet werden müsse (209). Im vorausgegangenen Abschnitt wurde bereits auf die engen Beziehungen hingewiesen, die zwischen diesen beiden Aminosäuren bestehen. Den direkten Beweis für den Übergang des ersten und zweiten Kohlenstoffatoms sowie des Stickstoffs des Serins in Glycin lieferten Versuche von SHERMAN an Ratten und Meerschweinchen mit einem Serin, das durch ^{14}N und ^{13}C (in der Carboxylgruppe) markiert war (210). Das β Kohlenstoffatom wird als Ameisensäure abgespalten. Für diese Reaktion wird Folsäure benötigt. Ratten mit Folsäuremangel bilden den weniger Glycin aus Serin (211). Das Vitamin bindet die frei gewordene Ameisensäure.

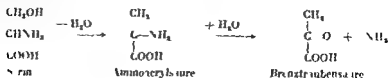
Durch diese Reaktion gehört Serin zu den Quellen für C_1 -Körper, die bei verschiedenen Synthesen verwendet werden. So erscheint das β Kohlenstoffatom unter geeigneten Bedingungen in den Methylgruppen des Cholins (212–213).

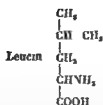
Die Synthese von Serin aus Glycin und Ameisensäure ist die Umkehr dieser Reaktion (214). In dieser Richtung läuft der Vorgang aber seltener ab. Die Ameisensäure kann aus Methylgruppen von Methionin oder Cholin stammen oder von Glycin selbst geliefert werden. Im letzteren Fall werden zwei Moleküle Glycin zur Serinsynthese benötigt. Eines muß zu Ameisensäure und Kohlendioxid abgebaut werden. Die Ameisensäure wird durch Folsäure wieder auf das andere Glycin übertragen, indem in ihr entsteht Formylsäure. Dabei muß noch ATP zugegen sein.

Es wurde bereits erwähnt, daß Serin zu Colamin (Glycylamin) decarboxyliert werden kann (215–216).

Sehr leicht kann Serin auch in Brenztraubensäure übergeführt werden (217). Wahrscheinlich wird Wasser abgespalten und Aminoacrylsäure gebildet, die sofort in Brenztraubensäure und Ammoniak zerfällt.

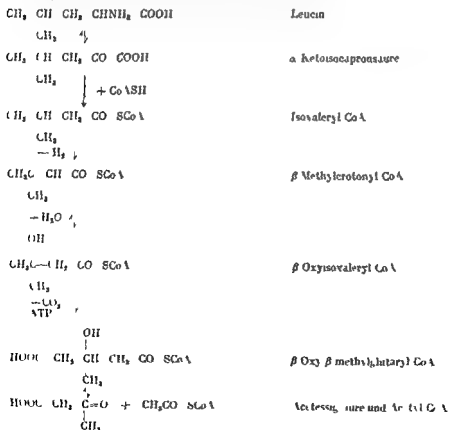
Durch diesen Abbau wird der Serinstoffwechsel mit dem Kohlenhydratstoffwechsel und dem Citronensäurecyclus verbunden.



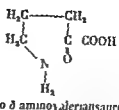
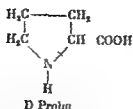


Leucin eine unentbehrliche Aminosäure, wirkt am stärksten ketogen (223). Beim Abbau wird sie wie Valin durch Umaminierung mit α Ketoglutar säure, in der Leber auch mit Brenztraubensäure, in α Ketoisocapronsäure übergeführt (218–220). Leucin kann auch durch die L-Aminosäureoxydase desaminiert werden.

Die α Ketoisocapronsäure wird zu Isovaleriansäure oxydiert. Nach den Versuchen verschiedener Autoren (224) wird auf dem Weg zu Acetessigsäure ein Mol Kohlendioxyd fixiert. α Ketoisocapronsäure soll nach der Ansicht dieser Autoren durch oxydative Decarboxylierung in den Coenzym A-Ester der Isovaleriansäure übergeführt, dieser über Dehydrierung und Wasseranlagerung in das entsprechende β -Oxyderivat umgewandelt werden. An das endständige Methyl soll unter Mitwirkung von ATP Kohlendioxyd angelagert werden. Dann folge eine Spaltung in Acetyl Coenzym A und Acetessigsäure, deren Carboxylgruppe aus dem fixierten Kohlendioxyd stammen soll. Folgendes wäre das vermutete Abbauschema des Leucins:

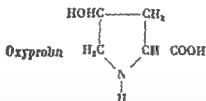


Oxyprolin



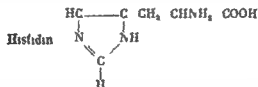
Die Oxydation verläuft wie bei den anderen II Aminosäuren nur bleibt die Amino-Gruppe am fünften Kohlenstoffatom hängen und wird nicht als Ammoniak frei

In der Ratte kann Prolin als Vorläufer von Ornithin und damit auch von Arginin dienen (30, 276) Demnach kann die Ratte Arginin in begrenztem Umfang synthetisieren aber nicht rasch genug um den Bedarf des Wachstums zu decken Umgekehrt kann Ornithin in Prolin übergehen



Verfüttertes markiertes Oxyprolin wird nicht in nennenswertem Umfang in die Körperproteine eingebaut (277) und größtenteils unverändert ausgeschieden (278) Wenn dagegen markiertes Prolin verfüttert wird sind auch beträchtliche Mengen markiertes Oxyprolin in den Gewebsproteinen nachzuweisen Oxyprolin entsteht somit aus Prolin kann aber nicht mehr in dieses zurückverwandelt werden

Auch Oxyprolin wird zu Glutaminsäure abgebaut Leberschnitte sollen es aber in Ketonkörper überführen

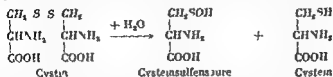


Histidin ist für alle Tiere und den jugendlichen Menschen eine unentbehrliche Aminosäure Wenn es in der Nahrung des erwachsenen Menschen fehlt wird zwar sein Stickstoffgleichgewicht nicht gestört aber es ist noch nicht entschieden ob er es wirklich selbst synthetisieren kann oder ob er es von seinen Darmbakterien bezieht (20)

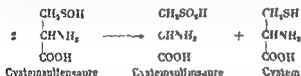
In Fütterungsversuchen an jungen Ratten kann L Histidin durch α Acetylhistidin D Histidin Imidazolmilchsäure und Imidazolbrenztraubensäure vertreten werden Es ist also das Molekülskelett das von den Ratten nicht synthetisiert werden kann die Aminogruppe können sie einführen

Im normalen Stoffwechsel kann Histidin ziemlich schnell zu Kohlendioxyd Harnstoff und Wasser abgebaut werden (279) Die Stufen die dazwischen auftreten sind vor allem von EDLBACHER und seinen Mitarbeitern aufgeklärt worden (280) Danach wird Histidin durch ein Fermentsystem Histidase das in den Lebern verschiedener Tiere enthalten ist in Glutaminsäure Ameisensäure und zwei Moleküle NH_3 zerlegt

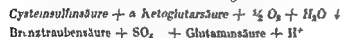
Da beide Aminosäuren so leicht ineinander umgewandelt werden, verläuft ihr Abbau gleich. Cystin wird in der Regel vor der Oxydation der Kohlenstoffkette und des Schwefels in Cystein übergeführt. Es kann aber auch sein, daß Cystin enzymatisch durch Einlagerung von Wasser in Cysteinsulfensäure und Cystein zerlegt wird:



Das schwefelhaltige Endprodukt der Cystinoxidation ist das Sulfat. Meist beginnt die Oxydation an der Sulfhydrylgruppe. Was im ersten Stadium geschieht, steht noch nicht sicher fest. Vermutlich wird Cystein zu Cysteinsulfensäure oxydiert, die rasch in Cysteinsulfinsäure übergeführt wird, vielleicht in der Weise, daß zwei Moleküle Cysteinsulfensäure zu Cysteinsulfinsäure und Cystein dismutieren (227, 228, 229):

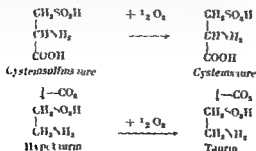


Cysteinsulfinsäure wird von tierischen Geweben (Leber von Ratten und Kaninchen) sowie von Bakterien sehr rasch zu Sulfat und Brenztraubensäure, eventuell auch Alanin, abgebaut. Teilweise wird sie auch zu Hypotaurin decarboxyliert (230, 231, 232, 233). Die entsprechenden Fermente finden sich in den Mitochondrien der Leberzellen (234). Die Aminogruppe wird durch Transaminierung mit α -Ketoglutaräure oder Oxallessigsäure entfernt. Die Oxallessigsäure kann durch Fumarsäure oder Apfelsäure vertreten werden, wenn noch Diphosphopyridinnucleotid zugegen ist. Der wahrscheinliche Mechanismus ist folgender:

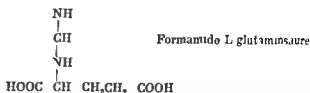


Die Brenztraubensäure kann noch mit Glutaminsäure reagieren, wobei Alanin entsteht und die α -Ketoglutaräure zurückgebildet wird. Daneben existiert die Möglichkeit, daß Cysteinsulfinsäure direkt oxydativ zu Sulfimbrenztraubensäure desaminiert wird (235):

Taurin kann auf zwei Wegen gebildet werden: entweder wird Cysteinsulfinsäure zu Cysteinsäure oxydiert und anschließend decarboxyliert, oder sie wird zu Hypotaurin decarboxyliert und dieses dann zu Taurin oxydiert (236, 237):



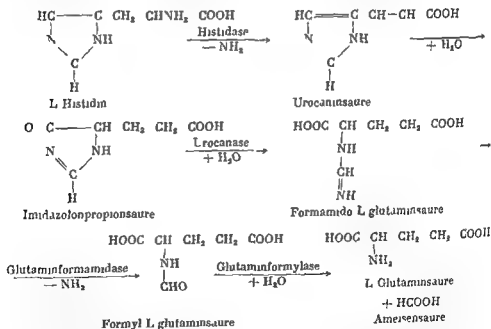
produkt — wahrscheinlich Formamido L glutaminsäure — um, das durch Alkali zu L Glutaminsäure Ameisensäure und Ammoniak hydrolysiert wird



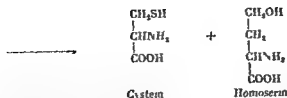
Vermutlich wird vor der Spaltung an die Urocaninsäure Wasser addiert und das entstandene Produkt in Imidazolonpropionsäure umgelagert die noch nicht isoliert wurde. Unter dem Einfluß der Urocanase nimmt diese ein zweites Molekül Wasser auf und es entsteht Formamido L Glutaminsäure (287, 288). In Versuchen mit Leberhomogenaten bleibt der Abbau in der Regel auf dieser Stufe stehen, vielleicht weil ein zweites System fehlt, das den C_1 Körper (Ameisensäure) aufnehmen kann.

Extrakte aus *Pseudomonas* zerlegen Formamido L glutaminsäure stochiometrisch in L Glutaminsäure, Ameisensäure und Ammoniak. An dieser Phase sind zwei Fermente beteiligt. Das erste (Glutaminformamidase) führt die Formamido L glutaminsäure in Formyl L glutaminsäure und Ammoniak über, und das zweite (Glutaminformylase) hydrolysiert die Formyl L glutaminsäure zu L Glutaminsäure und Ameisensäure.

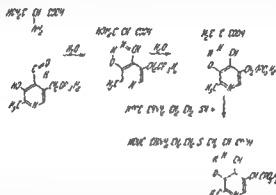
Unter der Voraussetzung, daß der Tierkörper ähnlich verfährt, ergibt sich folgendes Schema für den Abbau des Histidins. Für dieses Schema spricht, daß Ratten aus deren Futter die Folsäure entfernt worden war, Formamido L glutaminsäure im Harn ausscheiden.



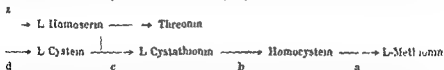
Die Ameisensäure wird von Folsäure gebunden und kann von ihr im Rahmen des C_1 Stoffwechsels für die Synthese von Serin, Purinen und anderen C_1 Acceptoren zur Verfügung gestellt werden.



Wahrscheinlich ist Pyridoxalphosphat an dem Vorgang beteiligt. Es soll Serin nach Art einer Schiff'schen Base binden, und noch in dieser Bindung soll Serin dehydratisiert werden. Auf diese Weise wird verhindert, daß die Aminoacrylsäure sofort in Brenztraubensäure und Ammoniak zerfällt. An die Doppelbindung wird dann Homocystein angelagert. Schließlich muß das Pyridoxalphosphat wieder hydrolytisch abgespalten werden (242).



Die Tiere, für die Methionin unentbehrlich ist, können Cystathionin nicht so spalten, daß wieder Homocystein entsteht. Verschiedene Microorganismen aber besitzen die dazu nötigen Fermente. können also umgekehrt aus Cystein und Homoserin Cystathionin aufbauen und in Serin und Homocystein zerlegen. Versuche an Mutanten von *Neurospora crassa* haben offenbart, daß die einzelnen Stufen auf dem Weg von Cystein zu Methionin von bestimmten Genen (im nachfolgenden Schema durch kleine Buchstaben bezeichnet) beherrscht werden (213).



Fehlt bei einer Mutante eines dieser Gene, dann wird die Reaktionsfolge unterbrochen und das Produkt der vorausgehenden Stufe häuft sich an, denn mit dem Gen fehlt auch das Ferment, das den Prozeß katalysiert. Wahrscheinlich entstehen die Fermente aus den Genen.

Nach der Ein-Gen-Ein-Ferment-Theorie müßte jedem Ferment ein eigenes Gen entsprechen.

Der Schwefel im Cystein stammt letzten Endes aus anorganischem Sulfat, das in der Hauptsache durch Bakterien zu Schwefelwasserstoff reduziert wird. Dieser wird an Aminoacrylsäure angelagert, wobei dann Cystein gebildet wird. Die Aminoacrylsäure entsteht wie oben dargestellt aus Serin durch Wasserabspaltung und unter Mitwirkung von Pyridoxalphosphat.

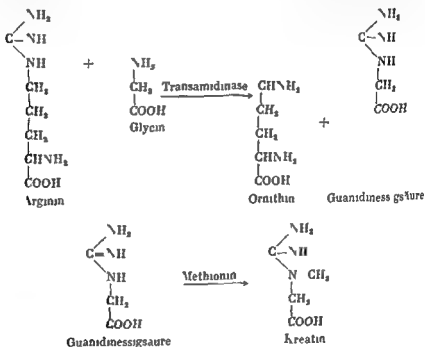
Erwachsene Tiere können ihr Gleichgewicht ohne Arginin aufrecht erhalten, wenn ihr Bedarf an allen anderen Aminosäuren gedeckt ist

Arginin liefert für die *Synthese des Kreatins* die Amidgruppe. Bei den Wirbellosen übernimmt Arginin selbst die Funktion, die das Kreatin bei den Wirbeltieren ausübt.

Daß die Guanidingruppe des Kreatins teilweise aus dem Arginin stammt, ging aus Versuchen von BORSOOK und DUBNOFF hervor. Sie fütterten verschiedenen Tieren Arginin, das in der Guanidingruppe Deuterium enthielt, und isolierten aus ihrem Harn deuteriumhaltiges Kreatinin (291). Zu dem selben Schluß führten auch Versuche mit Argininsäure, die aus Arginin durch Desaminierung mit salpetriger Säure entsteht (292).

Das Kohlenstoffgerüst und ein Stickstoffatom des Kreatins stammen aus dem Glycin.

In der Niere kommt ein Ferment (Transamidinase) vor, das die Amidgruppe des Arginins auf Glycin überträgt, womit dieses in Guanidinessigsäure übergeht. Letztere wird durch Methionin zu Kreatin methyliert. Aus dem Arginin wird Ornithin.



Die Amidgruppe kann auch auf Sarcosin übertragen werden, so daß direkt Kreatin entsteht.

Kreatin kommt in allen Geweben vor, teilweise als Phosphorkreatin, eine Form in der energiereiches Phosphat gespeichert und bei Bedarf verwendet wird, um andere energiereiche Phosphatverbindungen zu erzeugen, z. B. ADP in ATP überzuführen (S. 93, 94).

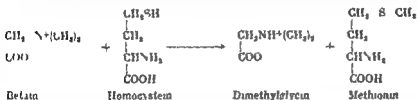
Im Harn wird Kreatin nur vor der Pubertät und nach dem Klimakterium ausgeschieden. In der Regel wird es vor der Ausscheidung durch innere Wasserabspaltung in Kreatinin umgewandelt.

Synthetische Solfoniumverbindungen können im Wachstumstest an Tieren als Methylierender Methionin vertreten. Nur von einer — Dimethylthetin — sei die Formel angegeben



In einer ähnlichen Reaktion wird offenbar auch Colamin zu Cholin methyliert, wozu drei Moleküle Methionin benötigt werden. Dasselbe dürfte ferner für die anderen oben erwähnten Methylverbindungen gelten.

Für die Regeneration der Methylgruppe des Methionins kommen in erster Linie Cholin und Betain in Betracht (251). In Gegenwart von Sauerstoff können nämlich Leberschnitte und homogenate ein oder zwei Methylgruppen (nicht die dritte) aus Cholin auf Homocystein übertragen. Unter anaeroben Bedingungen wirkt Cholin nicht mehr, sondern nur noch Betain (252, 253). Dieses dürfte somit der eigentliche Donator sein, der aus Cholin durch Oxydation entsteht (S. 628). Die Leber enthält eine Cholin-oxydase. Als Zwischenprodukt ist Betainaldehyd anzunehmen (254).



Ob und welche anderen Faktoren hierbei noch mitwirken, ist nicht bekannt.

Sarcosin, das bei der sukzessiven Entmethylierung von Betain entsteht, kann auch aus Glycin und Methionin synthetisiert werden.

Die Methylgruppen des Betains können auch zur Methylierung von Guanidin eingesetzt werden, jedoch nur in Gegenwart von Homocystein. Vielleicht wird intermediär Methionin gebildet.

Die Methylgruppe im Kreatin ist nicht labil und kann nicht mehr zur Synthese von Methionin oder Cholin verwendet werden.

Wie schon kurz angedeutet wurde, kann die Methylgruppe im Methionin auch oxydiert entfernt werden. Wenn Methionin, das durch ^{14}C in der Methylgruppe markiert ist, an Ratten verfüttert wird, atmen sie ^{14}C Kohlendioxyd aus (255, 256). Ähnliches gilt auch für Cholin. Der Kohlenstoff der Methylgruppen findet sich nicht nur im abgeatmeten Kohlendioxyd wieder, sondern noch im β -C-Atom des Serins (257). Die Oxydation der Methylgruppe kann also auch bei Formaldehyd und Ameisensäure stattfinden. Diese C_1 -Körper können soweit sie nicht ausgeschieden oder zu Ende oxidiert werden, für Synthesen dienen: z. B. des oben genannten Serins und der Purinnucleotide (S. 532).

Umgekehrt kann die Methylgruppe aus Ameisensäure und Formaldehyd regeneriert werden (258, 259, 260, 261). Der Wasserstoff stammt zum Teil aus dem Wasser, der Kohlenstoff aus der Hauptquelle stammt das Methyl, das in den Transmethylierungen verwendet wird, aber aus der Nahrung.

Erwachsene Tiere können ihr Gleichgewicht ohne Arginin aufrecht erhalten wenn ihr Bedarf an allen anderen Aminosäuren gedeckt ist

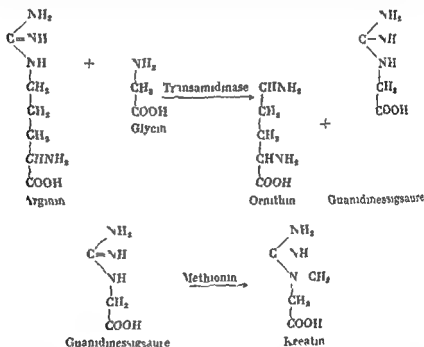
ub

Daß die Guanidgruppe des Kreatins teilweise aus dem Arginin stammt, ging aus Versuchen von BORSOOK und DUBNOFF hervor. Sie fütterten verschiedenen Tieren Arginin, das in der Guanidgruppe Deuterium enthielt und isolierten es aus dem Harn.

v. S. 430

Das Kohlenstoffgerüst und ein Stickstoffatom des Kreatins stammen aus dem Glycin

In der Niere kommt ein Ferment (Transamidinase) vor, das die Amidgruppe des Arginins auf Glycin überträgt, womit dieses in Guanidinessigsäure übergeht. Letztere wird durch Methionin zu Kreatin methyliert. Aus dem Arginin wird Ornithin



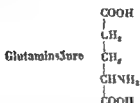
Die Amidgruppe kann auch auf Sarcosin übertragen werden, so daß direkt Kreatin entsteht

Kreatin kommt in allen Geweben vor, teilweise als Phosphorkreatin, eine Form in der energiereiches Phosphat gespeichert und bei Bedarf verwendet wird, um andere energiereiche Phosphatverbindungen zu erzeugen, z. B. ADP in ATP überzuführen (S. 93, 94).

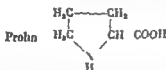
Im Harn wird Kreatin nur vor der Pubertät und nach dem Klimakterium ausgeschieden. In der Regel wird es vor der Ausscheidung durch innere Wasserabspaltung in Kreatinin umgewandelt.

Der Stickstoff der mit der Asparaginsäure einem Tier einverleibt wird steht durch die Umaminierung dem Organismus sehr rasch für die Synthese anderer Aminosäuren zur Verfügung

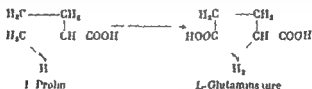
Durch Abspaltung des α Carboxyls geht Asparaginsäure in β Alanin über das in Carnosin Anserin und im Coenzym A vorkommt



Auch die Glutaminsäure wird hauptsächlich durch Umaminierung in α Ketoglutar-säure übergeführt und kann auf diesem Weg sofort in den Citronensäurecyclus ein-treten Daß sie in Glutamin übergehen kann wurde ebenfalls bereits besprochen Im Zentralnervensystem spielt die Glutaminsäure eine besondere Rolle Durch Decar-boxylierung wird sie in γ Aminobuttersäure übergeführt Außerdem dient sie dazu das Ammoniak zu binden das in der Nervenzelle gebildet wird (266) Vielleicht hilft sie auch die Kaliumionen in die Nervenzellen zu bringen (267 268)



Leber und Nierenschnitte verschiedener Tiere führen L Prolin in Glutaminsäure und diese weiter in α Ketoglutar-säure über (165 269 270 271 272 273) Damit muß der auch der Abbau dieser cyclischen Iminosäure in den Citronensäurestoffwechsel ein

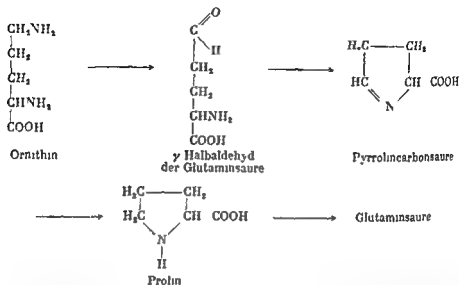


Über die Fermente die an der Überführung des L Prolins in Glutaminsäure be-teiligt sind und über die Zwischenstufen die dabei durchlaufen werden ist noch nichts Präzises bekannt Vielleicht wird erst zwischen Kohlenstoffatom 5 und der Iminogruppe dehydriert dann Wasser so angelagert daß an Kohlenstoffatom 5 eine Hydroxylgruppe kommt Diese Hydroxylgruppe konnte noch zur Carbonylgruppe dehydriert und dann der Ring hydrolytisch geöffnet werden

I Prolin kann mit drei Kohlenstoffatomen in Zucker übergehen Vermutlich ge-schieht das über α Ketoglutar-säure Oxaloesigsäure und Brenztraubensäure

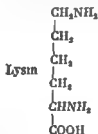
Im Falle des Prolins läßt sich das verschiedene Verhalten der beiden optischen Antipoden einer Aminosäure besonders deutlich demonstrieren D Prolin wird durch die D Aminosäureoxydase zu α Keto δ aminovaleriansäure oxydiert (274, 275 276)

Glutaminsäure entsteht (295) Aus diesem wird durch Ringschluß Pyrrolincarbonsäure, die anschließend zu Prolin reduziert wird Die Glutaminsäure kann nachher aus dem Prolin gebildet werden Möglicherweise wird der γ -Halbaldehyd der Glutaminsäure direkt zu Glutaminsäure oxidiert



Über die Glutaminsäure gewinnt somit auch das Ornithin Anschluß an den Citronensäurecyclus und kann auf diesem Weg drei seiner Kohlenstoffatome in Zucker überführen

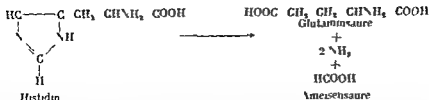
Bei der Cystinurie wird manchmal Putrescin, das Decarboxylierungsprodukt des Ornithins, ausgeschieden Wahrscheinlich entstammt es der Darmfauna (S 413)



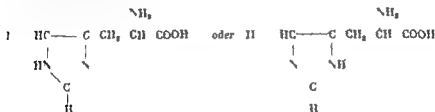
L-Lysin ist für alle daraufhin untersuchten Tiere unentbehrlich und kann durch D Lysin nicht vertreten werden Es tauscht seinen α Stickstoff nicht mit anderen

α Ketoderivat des ϵ substituierten Lysins übertragen

Leberhomogenate können sehr kleine Mengen von Lysin durch Desaminierung der ϵ Aminogruppe in α -Aminoadipinsäure umwandeln und darüber hinaus über



Die Glutaminsäure stammt aus der Seitenkette und den beiden oberen Kohlenstoffatomen des Imidazolringes. Es ist aber nicht ohne weiteres anzunehmen, daß die α -Aminogruppe des Alaninrestes zu der der Glutaminsäure wird. Wäre das der Fall, dann müßten die beiden Moleküle Ammoniak aus dem Ring hervorgehen. Es kann ebenso gut sein, daß die α -Aminogruppe als Ammoniak abgespalten wird, dann ginge nur eines der beiden Stickstoffatome des Imidazolringes (das linke) in Ammoniak über und das andere würde zur α -Aminogruppe der Glutaminsäure. Die Carboxylgruppe des Histidins wurde dann nicht zur α , sondern zur γ -Carboxylgruppe der Glutaminsäure. Die beiden Möglichkeiten sind in den folgenden Formeln schematisch wiedergegeben (281).



Die Veranlassung, die zweite Möglichkeit anzunehmen, ergab sich aus der Beobachtung verschiedener Autoren, daß Hunde gelegentlich *Urocansäure* ausscheiden, wenn ihnen Histidin gefüttert wird (282, 283, 284, 285). *Urocansäure* ist Imidazolacrylsäure (286).

Urocansäure entsteht dadurch, daß Ammoniak ohne Oxydation aus Histidin abgespalten wird. Sie wird durch Leberbrei ebenfalls in Glutaminsäure übergeführt (280), wobei nur ein Molekül Ammoniak und ebenfalls ein Molekül Ameisensäure entstehen.

Die Entscheidung über die α -Aminogruppe oder in dem γ oder δ Stickstoff ^{15}N enthielt, so war in der Aminogruppe der Glutaminsäure nur dann ^{15}N nachzuweisen, wenn der γ -Stickstoff des Histidins markiert war. ^{15}N in der α -Aminogruppe oder im δ -Stickstoff fand sich im Ammoniak wieder. Entsprechende Ergebnisse erlachten Versuche mit *Urocansäure*, die ^{15}N in γ und δ -Stellung hatten.

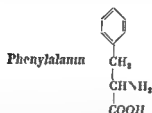
Somit ist die *Urocansäure* das erste Produkt des Histidinabbaus. Die Annahme II gilt den tatsächlichen Verlauf des Histidinabbaus wieder.

Die Histidase, worunter FOLBACHER das ganze am Abbau des Histidins beteiligte Fermentsystem der Leber verstand, bezeichnet jetzt nur noch das Ferment, welches die Decarboxylierung des Histidins zu *Urocansäure* katalysiert. Ein zweites Ferment, die *Urocanase* (281, 287, 288), wandelt die *Urocansäure* in ein *Urocan* um.

säure wirken als Antagonisten zu Lysin, hemmen das Wachstum und die Neubildung von Hämoglobin (306)

Neurospora kann Lysin aus α Amino adipinsäure synthetisieren, dagegen nicht aus Pipicolinsäure. Dieser Pilz kann auch D Lysin verwerten (307)

Escherichia coli stellt Lysin aus α , ϵ Diaminopimelinsäure dar (HOOC-CHNH_2 , $(\text{CH}_2)_3$, CHNH_2 , COOH). Diese Diaminodicarbonsäure kommt in vielen Bakterien vor (308, 309, 310-311). Vielleicht können die Bakterien die Lysinsynthese schon bei der Asparaginsäure beginnen (312)

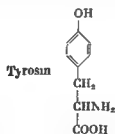


Phenylalanin ist für die meisten Tiere unentbehrlich, da sie offenbar den Benzolring nicht aufbauen können. Abgebaut wird es erst nach Oxydation zu Tyrosin.

Daß Phenylalanin in Tyrosin übergeht, wurde schon von EMMEN auf Grund von Versuchen an künstlich durchbluteter Leber geschlossen (313), doch bildet Leberbrei aus Phenylalanin nicht so viel Tyrosin, daß dieses mit der Millon Reaktion nachgewiesen werden konnte (314). Den endgültigen Beweis für die Umwandlung lieferten UDENFRIEND und MITOVA (315). In der Leber der Tiere (und ausschließlich in ihr) findet sich ein hydroxylierendes Enzymsystem, das spezifisch Phenylalanin in Tyrosin überführt. Es besteht aus mindestens zwei Fermenten. Als Cofaktoren wirken Diphosphorpyridindinucleotid, ein Aldehyd (nicht Formaldehyd) und Ferroionen mit. Ferner ist Sauerstoff notwendig, der durch einen Farbstoff ersetzt werden kann (316). Im einzelnen ist der Vorgang noch nicht geklärt.

Eine Form von Schwachsinn, die *Oligophrenia phenylpyruvica* (S. 444), ist dadurch gekennzeichnet, daß Phenylalanin im Blut vermehrt ist und neben Phenylbrenztraubensäure, Phenylmilchsäure und Phenyllessigsäure im Harn ausgeschieden wird (317, 318). Hier fehlt das hydroxylierende Enzymsystem in der Leber (319). Welche Beziehung es zu der Funktion des Gehirns haben konnte, entzieht sich noch unserer Kenntnis.

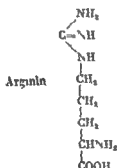
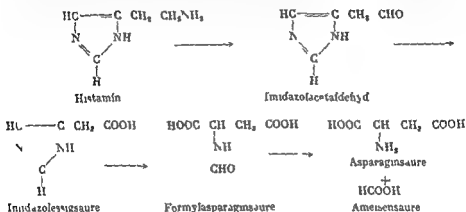
Wenn Phenylalanin nicht in Tyrosin umgewandelt wird, dann kann es nicht abgebaut, sondern nur zu Phenylbrenztraubensäure desaminiert werden, die entweder zu Phenylmilchsäure reduziert oder zu Phenyllessigsäure oxydiert wird.



Tyrosin ist entbehrlich und durch Phenylalanin ersetzbar. Es gehört zu den ketoplastischen Aminosäuren und ist die Muttersubstanz des Melanins, sowie der Hormone der Schilddrüse und des Nebennierenmarkes.

Durch Desaminierung und Transaminierung kann Histidin in Imidazolbrenztraubensäure übergeführt und diese zu Imidazolmilchsäure reduziert werden

Schließlich wird Histidin noch zu *Histamin* decarboxyliert. Das entsprechende Ferment findet sich in tierischen, pflanzlichen und Bacterienzellen. Durch die Histaminase, die vielleicht mit der Diaminoxidase identisch ist, wird es wahrscheinlich über Imidazolacetaldehyd zu Imidazolessigsäure abgebaut. Diese kann zu Formylasparaginsäure und Ammoniak oxydiert werden. Jene wird schließlich zu Ameisensäure und Asparaginsäure hydrolysiert (289).



Die Bedeutung, die dem Arginin bei der Bildung des Harnstoffs zukommt, wurde bereits dargestellt.

Arginin muß in dem Futter von jungen Ratten enthalten sein, wenn sie optimal wachsen sollen. Sie können Arginin zwar synthetisieren, aber, gemessen an dem Bedürfnis des Wachstums, viel zu langsam. Arginin wird zum Aufbau der Organproteine, von denen es in keinem fehlt, und für die Synthese des Kreatins und eventuell der anderen Guanidinderivate benötigt. Enthält das Futter zu wenig Arginin, dann konkurrieren die verschiedenen Bedürfnisse miteinander. Unter diesen Bedingungen wachsen z. B. junge Hühner schlecht und bilden ihr Federkleid nur mangelhaft aus. Legt man dem Futter Kreatin zu, dann wachsen sie besser und die Federn werden normal ausgebildet, weil das verfügbare Arginin nur noch für die Eiweißsynthese verwendet zu werden braucht (290).

Psychose sich bessert, gewinnt auch die Leber ihre Funktionstüchtigkeit gemessen an der Prüfung mit p Oxyphenylbrenztraubensäure, zurück

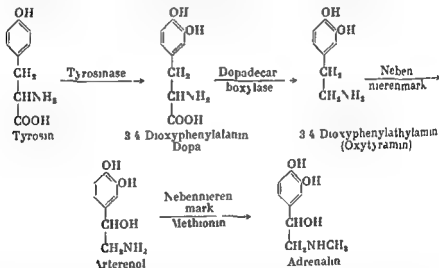
Bei schweren Leberkrankheiten kommt es vor, daß die verabreichte p Oxyphenylbrenztraubensäure in Phenol und Brenztraubensäure gespalten wird und beide im Harn vermehrt ausgeschieden werden (339)

Bildung von Adrenalin und braunen Pigmenten

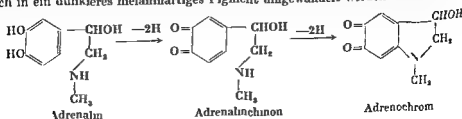
Die Bildung des Adrenalins beginnt mit der Oxydation des Phenylalanins zu Tyrosin in der Leber Phenylalanin, das mit Tritium (^3H) im Ring und mit ^{14}C in der Carboxylgruppe markiert ist, wird von der Ratte in ^3H markiertes Adrenalin umgewandelt (340)

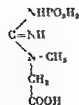
Tyrosin wird zuerst durch Tyrosinase, eine kupferhaltige Oxydase, zu 3,4 Dioxyphenylalanin („Dopa“) oxydiert (341) das auch in jenem ersten Fall von Tyrosinase ausgeschieden wurde (S 437) Dopa wird durch eine besondere „Dopadecarboxylase“ die in verschiedenen tierischen Geweben (z B Niere), aber nicht im Nebennieren

kette eingeführt wird ist nicht sicher bekannt Sehr wahrscheinlich entsteht zuerst Arterenol das schließlich mit Hilfe von Methionin zu Adrenalin methyliert wird Die einzelnen Reaktionen folgen einander wahrscheinlich nach diesem Schema



Adrenalin wird durch Cytochrom (vielleicht auch durch Tyrosinase) über das entsprechende Chinon zu **Adrenochrom** einem roten Farbstoff, dehydriert. Letzteres kann noch in ein dunkleres melaninartiges Pigment umgewandelt werden





Phosphorkreatin

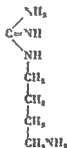


Kreatin

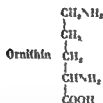
Bei manchen Muskelkrankheiten (z. B. der pseudohypertrophischen Muskeldystrophie) wird vermehrt Kreatin ausgeschieden. Das Kreatin scheint in den Muskeln seine Aufgabe nicht erfüllen zu können und deswegen nicht zurückgehalten zu werden. An solchen Kranken können Substanzen auf ihre Fähigkeit, Kreatin zu bilden, geprüft werden.

Wenn Arginin gelegentlich einmal zur α -Ketosäure desaminiert werden sollte, dann könnte durch weiteren Abbau dieser Ketosäure (Decarboxylierung und β -Oxydation der Guanidinbuttersäure) Guanidinessigsäure direkt aus dem Arginin entstehen und dann zu Kreatin methyliert werden.

Arginin kann zu Agmatin decarboxyliert werden. Diese Base wurde zwar in tierischem Material (Heringstestikel) entdeckt, aber es ist zweifelhaft, ob tierische Gewebe die Fermente besitzen, Arginin zu decarboxylieren. Durch Diaminoxidase wird es zu Guanidinbuttersäure oxydiert.



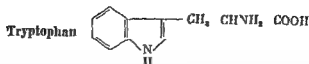
Agmatin



Ornithin

Ornithin ist kein Eiweißbaustein, entsteht aber regelmäßig bei der bereits besprochenen Kreatin- und Harnstoffsynthese. Zum größten Teil dürfte es wieder in Arginin zurückverwandelt werden. Im diabetischen Organismus können drei seiner fünf Kohlenstoffatome in Zucker übergehen. Die Vogel benutzen es zur Entgiftung der Benzoesäure und bilden Ornithursäure.

Ornithin, das durch stabil gebundenes Deuterium markiert ist, wird von Mäusen in Prolin und Glutaminsäure übergeführt (293, 294), wobei der γ -Halbaldehyd der



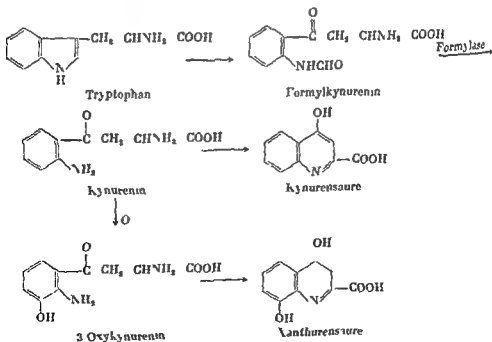
Tryptophan ist eine Aminosäure deren Unentbehrlichkeit mit am längsten bekannt ist. Seine Reaktionen reichen in die verschiedensten Gebiete des Stoffwechsels hinein. Es kann auf mehrererlei Weise abgebaut werden.

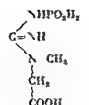
Tryptophanase, ein Pyridoxalphosphatenzym spaltet Tryptophan in Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak. Auch bei anderen Abbaueisen bleibt der Indolring erhalten, wenn z. B. Auxin (Indolessigsäure) oder Serotonin gebildet wird.

beiden Chinolinderivaten führt, wurde in seiner Grundrichtung von KOTAKE aufgefunden (316, 347). Nun hat sich herausgestellt, daß dieser Weg nur ein Zweig von mehreren ist, die von der Spaltung des Indolringes aus abgehen. Andere Zweige sind die Bildung von Nicotinsäure und von Pigmenten.

Das erste Produkt, das bei der Einwirkung von Fermentpräparaten aus Säugetierleber auf Tryptophan nachgewiesen wurde, ist Formylkynurenin (318). Voraus geht eine Oxydation, die noch nicht geklärt ist. Bei ihr werden zwei Sauerstoffatome eingeführt. Vielleicht wirken eine Oxydase und eine Peroxydase zusammen. Formylkynurenin wird durch eine Formylase zu Kynurenin und Ameisensäure hydrolysiert (318).

Kynurenin ist gelb und gibt die Diazoreaktion. Vielleicht ist es die Ursache der positiven Diazoreaktion im Harn bei Infektionskrankheiten.





Phosphorkreatin

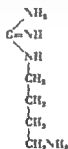


Kreatinin

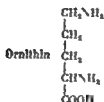
Bei manchen Muskelkrankheiten (z. B. der pseudohypertrophischen Muskeldystrophie) wird vermehrt Kreatin ausgeschieden. Das Kreatin scheint in den Muskeln seine Aufgabe nicht erfüllen zu können und deswegen nicht zurückgehalten zu werden. An solchen Kranken können Substanzen auf ihre Fähigkeit, Kreatin zu bilden, geprüft werden.

Wenn Arginin gelegentlich einmal zur α -Ketosäure desaminiert werden sollte, dann könnte durch weiteren Abbau dieser Ketosäure (Decarboxylierung und β -Oxydation der Guanidinbuttersäure) Guanidinessigsäure direkt aus dem Arginin entstehen und dann zu Kreatin methyliert werden.

Arginin kann zu Agmatin decarboxyliert werden. Diese Base wurde zwar in tierischem Material (Heringstestikel) entdeckt, aber es ist zweifelhaft, ob tierische Gewebe die Fermente besitzen, Arginin zu decarboxylieren. Durch Diaminoxidase wird es zu Guanidinbuttersäure oxidiert.



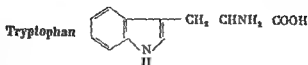
Agmatin



Ornithin

Ornithin ist kein Eiweißbaustein, entsteht aber regelmäßig bei der bereits besprochenen Kreatin- und Harnstoffsynthese. Zum größten Teil dürfte es wieder in Arginin zurückverwandelt werden. Im diabetischen Organismus können drei seiner fünf Kohlenstoffatome in Zucker übergehen. Die Vögel benutzen es zur Entgiftung der Benzoesäure und bilden Ornithursäure.

Ornithin, das durch stickstoffhaltiges β -Ketonium markiert ist, wird von Mäusen in Prolin und Glutaminsäure übergeführt (293, 294), wobei der γ -Halbaldehyd der



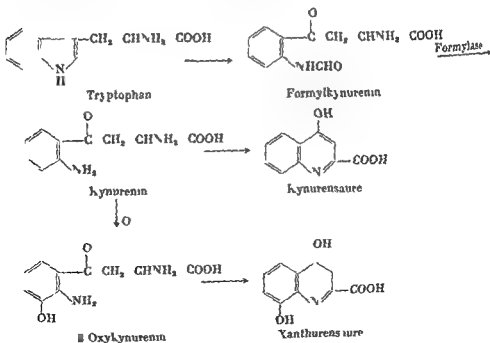
Tryptophan ist eine Aminosäure deren Unentbehrlichkeit mit am längsten bekannt ist. Seine Reaktionen reichen in die verschiedensten Gebiete des Stoffwechsels hinein. Es kann auf mehrerlei Weise abgebaut werden.

Tryptophanase, ein Pyridoxalphosphatenzym, spaltet Tryptophan in Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak. Auch bei anderen Abbauprodukten bleibt der Indolring erhalten, wenn z. B. Auxin (Indollessigsäure) oder Serotonin gebildet wird.

Neben entsteht auch Xanthurensäure. Der Weg, der vom Tryptophan zu diesen beiden Chinolinderivaten führt, wurde in seiner Grundrichtung von KOTAKE aufgefunden (346, 347). Nun hat sich herausgestellt, daß dieser Weg nur ein Zweig von mehreren ist, die von der Spaltung des Indolrings aus abgehen. Andere Zweige sind die Bildung von Nicotinsäure und von Pigmenten.

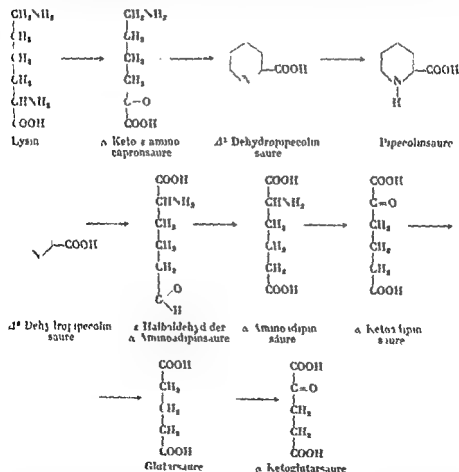
Das erste Produkt, das bei der Einwirkung von Fermentpräparaten aus Säugetierleber auf Tryptophan nachgewiesen wurde, ist Formylkynurenin (348). Voraus geht eine Oxidation, die noch nicht geklärt ist. Bei ihr werden zwei Sauerstoffatome eingeführt. Vielleicht wirken eine Oxydase und eine Peroxydase zusammen. Formylkynurenin wird durch eine Formylase zu Kynurenin und Ameisensäure hydrolysiert (348).

Kynurenin ist gelb und gibt die Diazoreaktion. Vielleicht ist es die Ursache der positiven Diazoreaktion im Harn bei Infektionskrankheiten.



α keto adipinsäure zu Glutarsäure abbauen, ein Weg, auf dem Stickstoff und Kohlenstoff dieser trägen Aminosäure in den Stoffwechsel gebracht werden könnten (298, 299, 300)

Nach späteren Versuchen mit pflanzlichen Geweben und Rattenlebern entsteht die α Amino adipinsäure nicht durch ε Desaminierung, sondern über ein cyclisches Zwischenprodukt, die Pipercolinsäure (301, 302) Wenn Lysin in π Stellung durch ^{14}C oder ^{15}N markiert und Ratten verfüttert wird, so findet man die beiden Isotopen in der Pipercolinsäure wieder ^{15}N in der α Aminogruppe tritt dagegen in keinem Zwischenprodukt und in keiner anderen Aminosäure wieder auf Sie muß also abgespalten und als Harnstoff ausgeschieden werden Wahrscheinlich wird sie oxydativ entfernt und α keto π aminocapronsäure gebildet, die dann in Pipercolinsäure übergeht In Neurospora wird Lysin durch L Aminosäureoxydase zu α keto π aminocapronsäure oxydiert ROTHEINSTEIN und MILLER haben folgendes Schema für den Abbau des Lysins aufgestellt (303, 304 305)

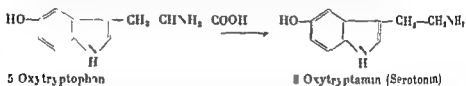


Der Vorgang ist im Tierkörper nicht reversibel und die Zwischenprodukte können Lysin in der Nahrung nicht ersetzen α Amino adipinsäure und α Amino ε -oxycapron

Kynurenin ist auch die Muttersubstanz des gelben Augenpigmentes der Schmeißfliege und anderer Insekten (363)

Tryptophan scheint im Tierkörper nicht decarboxyliert zu werden sondern erst nachdem es zu 5 Oxytryptophan oxydiert worden ist. Dann entsteht 5 Oxytryptamin, auch *Serotonin* genannt, das im Serum vorkommt und in den Zellen im Grund der Dunndarmkrypten gebildet wird.

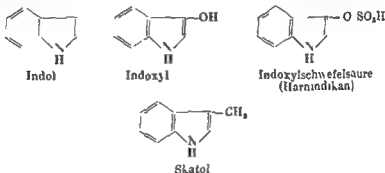
Schnitte von Meerschweinchen und Rattenorganen können Tryptophan zu 5 Oxytryptophan oxydieren. In verschiedenen tierischen Geweben existiert eine Decarboxylase, die spezifisch auf diese Aminosäure eingestellt ist (364). Das Methylierungsprodukt des Serotonins (Nor Bufotenin) kommt im Krotengift vor.



Das *Indol* der Darmfaulnis entsteht wie bereits erwähnt, durch die Tryptophanase der Colibakterien, die Tryptophan in Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak zerlegt. Es wird wahrscheinlich in der Darmwand, spätestens in der Leber zu Indoxyl oxydiert und mit Schwefelsäure verestert. Indoxylschwefelsäure ist das bekannte *Harnindikan*.

Indol kommt im Serum vor und wird auch im Harn ausgeschieden. Es ist für die Aldehydreaktion verantwortlich, die normaler Harn beim Erwärmen gibt.

Skatol entsteht ebenfalls bei der Darmfaulnis, wie ist noch nicht geklärt.



Ausscheidung der Aminosäuren im Harn

Es ist schon lange bekannt, daß kleine Mengen von Aminosäuren regelmäßig im Harn vorkommen. Mit den neuen empfindlichen Methoden gelang es, diesen Verlust an brauchbarem Material genauer zu erfassen. Ungefähr 1,1 mmol freie Aminosäuren werden täglich ausgeschieden. Das entspricht etwa 180 mg Stickstoff bzw. 1,2% des gesamten Harnstickstoffs. Daneben werden noch etwa 2 g gebundene Aminosäuren ausgeschieden, so daß der gesamte Stickstoffverlust durch Aminosäureausscheidung 500 mg/Tag beträgt.

Für die freien Aminosäuren im Tagesharn erwachsener Männer wurden folgende Mittelwerte gefunden (Tab. 68):

Die ersten Anhaltspunkte für den Abbau des Tyrosins gewann man aus der Analyse der Alkaptonurie, einer vererbten Stoffwechselstörung bei der Homogentisinsäure (Hydrochinonsäure) ausgeschieden wird. Solche Harnen färben sich beim Stehen an der Luft dunkel, wenn sie infolge bakterieller Zersetzung durch Ammoniak alkalisch werden. Als Hydrochinonderivat wird die Homogentisinsäure durch den Luft-Sauerstoff zu einem braunen chinonartigen Farbstoff oxydiert. Wenn Personen mit Alkaptonurie Tyrosin oder Phenylalanin verabreicht wird, steigt die Ausscheidung der Homogentisinsäure an.

Für den Weg, der von den beiden aromatischen Aminosäuren zur Homogentisinsäure führt, hat O. NEUBAUER (320) ein Schema aufgestellt, das im wesentlichen auch heute noch gilt. Phenylalanin soll zuerst zu Tyrosin oxydiert und dieses zu p-Oxyphenylbrenztraubensäure desaminiert werden. Der Brenztraubensäurerest kann leicht zum Essigsäurerest decarboxyliert und oxydiert werden. Normalerweise wandert die Seitenkette aber, ehe sie verkürzt wird. Das geschieht unter gleichzeitiger Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe in p-Stellung zur ersten. Die Wanderung ist die Voraussetzung zur Aufspaltung des Benzolringes. Kann die Seitenkette aus irgendeinem Grunde nicht wandern, dann kann die p-Oxyphenylbrenztraubensäure (wie die Phenylbrenztraubensäure) nicht abgebaut, sondern nur noch zu p-Oxyphenylsäure decarboxyliert und oxydiert werden.

Wenn die Seitenkette gewandert und verkürzt ist, wird die entstandene Homogentisinsäure unter Öffnung des Ringes in Acetessigsäure und Fumarsäure übergeführt. Diese letzte Reaktion kann der Alkaptonuriker nicht mehr bewältigen, weil ihm die entsprechenden Fermente fehlen.

Versuche mit Leberbrei schnitten und homogenisierten an markiertem und nicht markiertem Phenylalanin und Tyrosin haben in den letzten fünfzehn Jahren das Neubauersche Schema durch verschiedene Einzelbeobachtungen ergänzt.

Leberpräparationen wirken auf die beiden optischen Antipoden verschieden. D-Tyrosin wird rasch durch die D-Aminosäureoxydase oxydativ desaminiert und die entsprechende Menge Ammoniak bzw. Harnstoff gebildet. L-Tyrosin wird etwas langsamer oxydiert, aber kein oder nur ein Bruchteil des zu erwartenden Ammoniaks und Harnstoffs ist nachzuweisen. Beide Formen werden schließlich zu Mollon negativen Produkten abgebaut (321, 322, 323).

Im Leberbrei wird L-Tyrosin durch Umaminierung mit Brenztraubensäure desaminiert. Dafür spricht, daß beim Tyrosinabbau im Leberbrei regelmäßig Alanin nachgewiesen werden kann und daß der Abbau, wenn man noch Brenztraubensäure zusetzt, rascher und vollständiger erfolgt. Zugefügte α -Ketoglutarinsäure kann ebenfalls die Aminogruppe aufnehmen und wirkt sogar noch schneller als Brenztraubensäure, Oxaloesigsäure ist fast ebenso wirksam (324, 325).

Die verbrauchte Brenztraubensäure wird später wieder regeneriert, wahrscheinlich aus Abbauprodukten des Tyrosins (324).

Auch in der Niere kann Tyrosin durch Umaminierung desaminiert werden. Hier nimmt Glutaminsäure die Aminogruppe auf und geht in Glutamin über (324).

Durch die Umaminierung muß aus dem Tyrosin p-Oxyphenylbrenztraubensäure entstehen. Sie kann aber nur bei Mangel an Ascorbinsäure eindeutig nachgewiesen werden (324). In Gegenwart des Vitamins wird sie gleich weiter abgebaut.

Mit Beginn der Oxidation wandert die Seitenkette und setzt auch die Decarboxylierung ein. Wahrscheinlich geschieht das, solange die Brenztraubensäure noch an die Aminogruppe des Tyrosins gebunden ist.

Tabelle 69 *Peptidgebundene Aminosäuren im Harn Gesunder (mg/24 Stunden) nach Muting (366)*

	20 Männer			20 Frauen			Literaturwerte
	Bereich	Mittelwert	Amino-N errechnet	Bereich	Mittelwert	Amino-N errechnet	
Asparaginsäure	85—202	141	14,80	92—207	149	15,64	192—251
Glutaminsäure	180—561	313	29,73	217—614	428	40,66	470—640
Lysin	84—181	132	12,67	79—176	134	12,86	35—166
Arginin	21—49	31	2,54	20—50	31	2,54	20—84
Histidin	42—119	85	7,65	38—117	72	6,48	33—130
Tyrosin	12—26	17	1,31	13—28	24	1,85	15—8*
Tryptophan	19—54	36	2,47	21—55	40	2,74	11—86
Phenylalanin	0—25	12	1,04	0—26	10	0,85	0—29
Oxyprolin	0	0	—	0	0	—	—
Prolin	36—107	80	9,76	28—94	65	7,80	67—94
Cystin	77—151	110	12,87	65—132	90	10,53	88—200
Methionin	217—510	365	34,31	198—482	338	31,77	247—494
Leucin	39—94	67	7,30	34—87	58	6,32	24—82
Isoleucin	7—26	18	1,96	6—29	21	2,29	0—25
Valin	98—172	144	17,28	82—158	144	13,68	22—49
Glycin	190—361	271	50,78	157—318	229	42,62	309—714
Alanin	115—198	162	25,43	121—201	178	27,95	81—142
Serin	97—177	139	18,07	105—212	170	22,61	70—206
Threonin	55—134	98	10,78	61—145	107	12,31	45—90
Taurin	0	0	—	0	0	—	0—13
Summe		2221	260,75		2288	261,50	
Amino N (nach Moore und Stein bestimmt)			274,1			275,2	

In der *Schwangerschaft* werden mehr Aminosäuren ausgeschieden. Vor allem nehmen Threonin und Histidin zu. Letzteres erreicht ein Maximum im vierten Monat und hält sich dann auf dem gleichen Niveau bis zur Geburt. Threonin nimmt gleichmäßig während der Schwangerschaft zu. Wenn die Milch secerniert wird, werden wieder weniger Aminosäuren ausgeschieden.

Viele Krankheiten beeinflussen die Mischung der freien Aminosäuren qualitativ und quantitativ. Eine Störung im intermediären Stoffwechsel kann zur Folge haben, daß die Konzentration einer oder einiger Aminosäuren im Plasma so weit ansteigt, daß es zu deutlicher Aminoacidurie kommt.

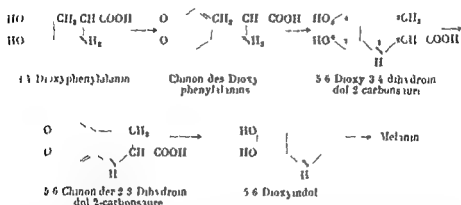
Zu diesen „Überlauf“- oder prärenalen Aminoacidurien gehören die vermehrte Phenylalaninausscheidung bei der bereits besprochenen Oligophrenia phenylpyruvica (S. 434) und die Aminoacidurie bei schweren Leberkrankheiten.

Bei der Phenylketonurie steigt der Gehalt des Plasmas und des Liquor cerebrospinalis an Phenylalanin auf 15—60 mg% an. Die Konzentration der anderen Aminosäuren bleibt dagegen normal. Im Harn werden täglich 100—300 mg ausgeschieden.

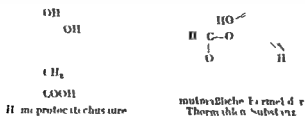
Da die Leber am meisten Aminosäuren umsetzt, ist zu erwarten, daß mehr ausgeschieden werden, wenn sie krank ist. Allerdings müssen erhebliche Teile der Leber ausgeschaltet sein, da sonst noch das Organ eine große Leistungsfähigkeit besitzt. Bei einem Patienten zum ändern

Fast alle Tiere mit Ausnahme der Albino^s enthalten in ihrer Haut das braune Pigment *Melanin*. Bei der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht wird es in der menschlichen Haut vermehrt gebildet. Es entsteht in den bösartigen Melanosarcomen und wird von Patienten mit diesen Tumoren im Harn ausgeschieden. Der Tintenfisch stoßt es aus, um sich vor seinen Verfolgern zu verbergen.

Zunächst wird das Tyrosin wieder durch Tyrosinase in 3,4 Dioxyphenylalanin umgewandelt. Dieses wird zum 3,4 Chinon des Phenylalanins dehydriert. Dann schließt sich ein Ring zwischen der Aminogruppe der Seitenkette und dem Kohlenstoffatom 6 des Benzolringes, gleichzeitig werden die beiden doppelt gebundenen Sauerstoffatome wieder zu Hydroxylgruppen reduziert. Es entsteht die 5,6 Dioxy 2,3 dihydroindol 2-carbonsäure. Sie wird wieder zu einem rot gefärbten Orthochinon, dem 5,6 Chinon der 2,3 Dihydroindol 2-carbonsäure (auch Haflachrom genannt) oxydiert. Durch Decarboxylierung wird 5,6 Dioxindol gebildet (342). Wie aus diesem dann schließlich das Melanin entsteht, ist noch nicht bekannt, vielleicht da durch, daß das 5,6 Dioxindol zum Indol 5,6 chinon oxydiert und dieses dann polymerisiert wird (343).



Bei der *Melanurie*, welche die Melanosarcome meist begleitet, werden im Harn Melanogene ausgeschieden, die bei alkalischer Reaktion an der Luft in dunkelbraune Farbstoffe übergehen. Eines davon ist die Homoprotocatechinsäure (Brenzcatechinsäure). Daneben kommen drei papierchromatographisch nachweisbare Chromogene vor, die 5,6 Dioxindolderivate sind und die *Thormählensche Reaktion* (Blaufärbung mit Nitroprussidnatrium) geben. Bei einem von ihnen ist eine der beiden Hydroxylgruppen verestert, vermutlich mit einem Dipeptid aus Glutamin und Glutaminsäure (344).



man alle Aminosäuren in einem Arbeitsgang trennen. Harn, eiweißreiches Serumfiltrat, enteiweißte Gewebsextrakte und Eiweißhydrolysate werden auf die Säule gegeben. Sowie sie in das Harz eingesickert sind, werden Puffer mit verschiedenen pH-Werten auf die Säule gebracht und der Durchlauf mittels eines Fraktionssammlers in verschiedenen Reagensgläsern aufgefangen. In jedem Reagensglas werden die Aminosäuren mit der Ninhydrinreaktion (375) quantitativ bestimmt. Die Ergebnisse werden in eine Kurve eingetragen. Jeder Gipfel entspricht einer bestimmten Aminosäure. Werden die entsprechenden Flächen integriert, so erhält man die Menge der einzelnen Aminosäuren. Die genaue Vorschrift findet man in den Arbeiten von MOORE und STEIN.

Die *Papierchromatographie* (376, 377, 378, 379) ist einfacher auszuführen, gibt aber nur qualitative oder semiquantitative Resultate. Ein oder mehrere Tropfen der untersuchenden Flüssigkeit werden in der Nähe der linken unteren Ecke eines Bogen Filtrierpapier aufgetragen. Nach Trocknung läßt man das Papier ein mit wassergesättigtes organisches Lösungsmittel (z. B. Butanol-Eisessig-Wasser) in absteigender oder aufsteigender Richtung aufsaugen. Die Aminosäuren werden von dem Lösungsmittel aus der Auftragstelle verschieden weit mitgenommen. Jede bleibt an einem für sie charakteristischen Platz liegen, den man durch Anfärben mit Ninhydrin findet. 1 γ Glycin gibt noch einen deutlich sichtbaren Fleck. In nur einem Lösungsmittelgemisch können zwei Aminosäuren an derselben Stelle liegen bleiben. Dann läßt man ein anderes Lösungsmittel (z. B. wassergesättigtes Phenol) senkrecht zur ersten Richtung in dem Papier auf- oder absteigen (zweidimensionales Chromatogramm). Als Beispiel diene ein zweidimensionales Papierchromatogramm des Glupeins (Abb. 72). Genaue Vorschriften findet man in den Monographien von CRAWFORD und TURBA sowie in den Originalarbeiten.

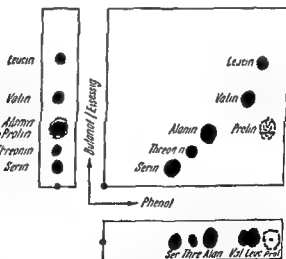
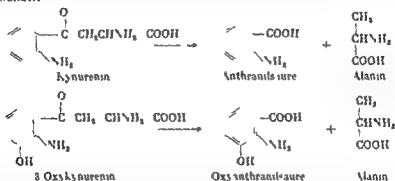


Abb. 72 Zweidimensionales Papierchromatogramm der Aminosäuren des Glupeins. Um die bessere Auflösung durch das zweidimensionale Chromatogramm zu zeigen sind die eindimensionalen der beiden angewandten Lösungsmittel ebenfalls dargestellt.

Kynurenin wurde zuerst von KOTAKE aufgefunden, seine endgültige Konstitution aber von BUTENANDT und Mitarbeitern geklärt (349). Es kann auf verschiedene

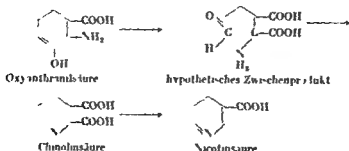
Indolstickstoff

Kynurenin kann auch zu Anthranilsäure und Alanin hydrolysiert werden (353, 354, 355, 356). Das zugehörige Ferment, die Kynureninase, braucht Pyridoxalphosphat als Cofaktor (357, 358). Analog wird 3-Oxykynurenin in Oxyanthranilsäure umgewandelt.



Daß zwischen Tryptophan und Nicotinsäure eine Beziehung besteht, ging aus Versuchen von KREUZ und Mitarbeitern hervor (359). Junge Ratten, die sie frei von Nicotinsäureamid ernährten, wuchsen normal, wenn dem Futter relativ große Mengen Tryptophan zugelegt wurden.

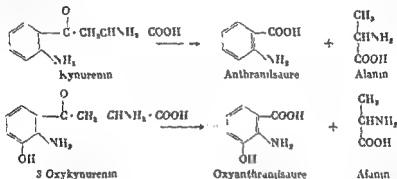
Die Ergebnisse wurden von HEIDELBERGER und Mitarbeitern bestätigt. Sie verfütterten an Ratten an verschiedenen Stellen markiertes Tryptophan und isolierten entsprechend markierte Nicotinsäure aus dem Harn (352, 360, 361). Der Weg führt über Kynurenin und Oxykynurenin zunächst zur Oxyanthranilsäure. Die nächste isolierte Zwischenstufe ist Chinolinsäure (362). Sie entsteht wahrscheinlich so aus der Oxyanthranilsäure, daß das Kohlenstoffatom mit der Hydroxylgruppe zur Carboxyl-



- und MAGATH, T. B. Amer J Physiol 69 (1924), 371, BOLLMANN, J. L., and MANN, F. C.
 J Biol Chem 172 (1948), 107 — 63 CHRISTENSEN, H. N., RIGGS, T. R., und COYNE, B. A.
 J Biol Chem 209 (1954), 423 — 63a RIGGS, T. R., COYNE, B., und CHRISTENSEN, H. N.
 Biochim biophysica: 11
 — 65 FLOKIN, M.
 1955 — 66 DENTON,
 (1950), 377 — 67 FLOCK, E. V., BLOCK, M. A., GRINDLAY, J. H., MANN, F. C., und BOLL-
 MANN J. L. J Biol Chem 200 (1952), 529 — 68 SCHOENHEIMER, R. The Dynamic State
 of Body Constituents Cambridge, Mass 1946 — 69 BORSOOK, H., DEASY, C. L., HAIGY,
 SMIT, A. J., KEIGHLEY, G., und LOWY, P. H. J Biol Chem 186 (1950), 297, 309 —
 70 GREENBERG, D. M., und WINNICK, T. J Biol Chem 173 (1948), 199 — 71 SCHOENHEIMER,
 R., RATNER, S., und RITTENBERG, D. J Biol Chem 130 (1939), 703 — 72 HEIDELBER-
 GER, M., TRAPPERS, H. P., SCHOENHEIMER, R., RATNER, S., und RITTENBERG, D. J Biol
 Chem 144 (1942), 155 — 73 SIMPSON, M. V., FARBER, E., und TARVER, H. J Biol Chem 18
 797 — 8/ LUN
 (1949), 463 —
 (1950), 221 —
 1950), 749 —
 und MAURER
 in exper Med
 IKLAS, A., und
 MAURER, W.,
 IKLAS, A., und
 PIN, P., und
 C. H.
 In
 W
 W
 H
 For
 204
 Baltimore 1951 — 11, LUDMANN, A.

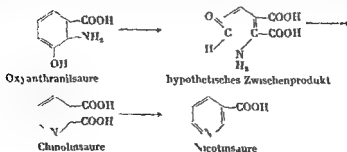
Kynurenin wurde zuerst von KOTAKE aufgefunden, seine endgültige Konstitution aber von BUTENANDT und Mitarbeitern geklärt (319). Es kann auf verschiedene Weise weiter abgebaut werden (350). Ein Abbauweg ist die Desaminierung der α -Amino-Gruppe, Ringschluß zwischen dem α -Kohlenstoffatom der Seitenkette und der Aminogruppe am Ring und Bildung von Kynurensäure (351, 352). Auf einem anderen Weg wird Kynurenin zuerst zu 3-Oxykynurenin oxidiert und dann Xanthurensäure gebildet (353, 354). In beiden Chinolinderivaten stammt der Stickstoff aus dem Indolstickstoff.

Kynurenin kann auch zu Anthranilsäure und Alanin hydrolysiert werden (353, 354, 355, 356). Das zugehörige Ferment, die Kynureninase, braucht Pyridoxalphosphat als Coferment (357, 358). Analog wird 3-Oxykynurenin in Oxyanthranilsäure umgewandelt.



Daß zwischen Tryptophan und Nicotinsäure eine Beziehung besteht, ging aus Versuchen von KREHL und Mitarbeitern hervor (359). Junge Ratten, die sie frei von Nicotinsäureamid ernährten, wuchsen normal, wenn dem Futter relativ große Mengen Tryptophan zugelegt wurden.

Die Ergebnisse wurden von HEIDELBERGER und Mitarbeitern bestätigt. Sie verfütterten an Ratten an verschiedenen Stellen markiertes Tryptophan und isolierten entsprechend markierte Nicotinsäure aus dem Harn (352, 360, 361). Der Weg führt über Kynurenin und Oxykynurenin zunächst zur Oxyanthranilsäure. Die nächste isolierte Zwischenstufe ist Chinolinsäure (362). Sie entsteht wahrscheinlich so aus der Oxyanthranilsäure, daß das Kohlenstoffatom mit der Hydroxylgruppe zur Carboxylgruppe sowie das benachbarte zur Aldehydgruppe oxidiert werden und damit der Ring geöffnet wird. Er schließt sich neu und bezieht den Stickstoff der Aminogruppe ein (S. 124). Durch Decarboxylierung entsteht dann Nicotinsäure.



und MAGATH, T H Amer J Physiol 69 (1924), 371; BOLLMANN, J L, and MAY, F C
Proc Physiol Soc (1924), 115

MAY, J L J Biol Chem 200 (1952), 529 — 68 SCHOENHEIMER, R The Dynamic State
of Body Constituents Cambridge, Mass 1946 — 69 BORSOOK, H, DEASY, C L, HAAGEN
SMIT, A J, KEIGHLEY, G, und LOWY, P H J Biol Chem 186 (1950), 297, 309 —
70 GREENBERG, D M, und WINNICK, T J Biol Chem 173 (1948), 199 — 71 SCHOENHEIMER,
R, RATNER, S, und RITTENBERG, D J Biol Chem 130 (1939), 703 — 72 HEIDELBERG,
M, TRAFFERS, H P, SCHOENHEIMER, R, RATNER, S, und RITTENBERG, D J Biol
Chem 144 (1942), 155 — 73 SIMPSON, M V, FARBER, E, und TARVER, H J Biol Chem
182 (1950), 81 — 74 SHREIN, D, LONDON, I M, und RITTENBERG, D J Biol Chem 183
(1950), 757 — 75 RUTMAN, R, DEMPSTER, E, und TARVER, H J Biol Chem 183 (1950)
757 — 76 BORSOOK, H, DEASY, C L, HAAGEN SMIT, A J, KEIGHLEY, G, und LOWY, P H
J Biol Chem 184 (1950), 529 — 77 BORSOOK, H Physiol Rev 30 (1950), 208 —
78 SPRINSON, D B, und RITTENBERG, D J Biol Chem 180 (1949), 715 — 79 MOLLINOV
P L, und YOUNG, I M Quart J Exper Physiol 30 (1940), 313, 31 (1941/42), 359 —
80 CALLENDER, S T, POWELL, E O, und WITTS, L J J Path Bact 57 (1945), 129 —
81 BORSOOK, H, und DEASY, C L Ann N Y Acad Sci 60 (1944), 615 — 82 SHREIN,
D, LONDON, I M, und RITTENBERG, D J Biol Chem 183 (1950), 757 — 83 CASARIT,
J, LONDON, I M, und RITTENBERG, D J Biol Chem 183 (1950), 757 — 84
85 BRUGSCH, J, und GRUBER, H D Verh Dtsch Ges inn Med 60 (1954), 520 —
86 LONDON, I M, und RITTENBERG, D J Biol Chem 183 (1950), 757 — 87 LOWY,
P H J Biol Chem 184 (1950), 529

C F, und HAUROWITZ, F Science 112 (1950), 300 — 102 COONS, A H, LEDUC, E J
Proc Soc Exper Biol Med 74 (1950), 594 — 103 GRIFFIN, J W, und HART,
J Fed Proc 8 (1949), 384 — 104 HALVORSON, H A, und SPIEGELMAN, S
J Bact 64 (1952), 207 — 110 SANADI, D R, und GREENBERG, D M Proc Soc Exper
Biol Med 74 (1950), 594 — 111 HART, J Fed Proc 8 (1949), 384 — 112
Baltimore 1951 — 117 LIPMANN, F Mechanism of Enzym Action Baltimore 1951 —

Tabelle 68 Aminosäuren im normalen Urin erwachsener Männer (mg/24 Stunden) nach H. HARRIS (55)

	Bereich	Mittelwert
Asparaginsäure		< 10
Asparagin	30—90	54
Glutaminsäure		< 10
Glutamin		100
Glycin	70—200	132
Alanin	20—70	46
Aminobuttersäure		10
Valin		< 10
Leucin	10—25	14
Isoleucin	10—30	18
Serin	25—75	63
Threonin	15—50	28
Cystein und Cystin	10—20	10
Methionin		< 10
Taurin	85—300	156
Prolin		< 10
Phenylalanin	10—30	18
Tyrosin	15—50	35
Tryptophan		
Histidin	110—320	216
1 Methylhistidin	50—210	180
3 Methylhistidin		50
Ornithin		< 10
Lysin	10—50	19
Arginin		< 10
Citrullin		< 10
β Aminoisobuttersäure und β Alanin	4—180	20

Unter den aufgeführten Aminosäuren sind zwei bisher noch nicht bekannte β Aminoisobuttersäure und 3 Methylhistidin

Gesunde Kinder scheiden nach BICKEL weniger Aminosäuren aus, nämlich nur Glycin Alanin Glutamin, Glutaminsäure, Histidin seltener Serin und Taurin (365)

Das relative Verhältnis der Aminosäuren zueinander ist im Harn ein anderes als im Blutplasma. Die Clearance schwankt für die einzelnen Aminosäuren zwischen 0,5 und 2,5 cm^3/min . Für drei Aminosäuren liegt sie höher, für Glycin und Histidin zwischen 5 und 10 cm^3/min für L Methylhistidin bei 120 cm^3/min ungefähr entsprechend der glomerulären Filtrationsrate

Wenn der Harn zur Bestimmung der gebundenen Aminosäuren hydrolysiert wird, treten Glycin Glutaminsäure, Asparaginsäure, Methionin, Valin, Alanin und Serin zusätzlich neben ganz geringen Mengen anderer Aminosäuren auf (Tab 69). Das Glycin stammt zu 70% aus Hippursäure, von der täglich ungefähr 1—2,5 g ausgeschieden werden. Die Glutaminsäure wird unter anderem aus Glutamin und Phenylacetylglutamin und die Asparaginsäure aus Asparagin frei. Die übrigen Aminosäuren müssen aus noch unbekannten Peptiden stammen.

Im übrigen schwanken die Mengen ausgeschiedener Aminosäuren von einem Individuum zum anderen selbst bei gleicher Diät. Vielleicht sind diese individuellen Unterschiede angebunden.

- J Biol Chem 178 (1949), 695 — 188 E
 FRASER P E, und TICE, und PRICE, V E J Biol (1935), 1951 — 192 ELLI
 Amer Chem Soc 74 (194 J Biol Chem 206 (1954)
 Chem 210 (1932), 119 — 19
 — 197 GRISOLIA, S, und C KORITZ, S E, und CONEY
 MARSHALL, R O A Symposium on Aminoacid Metabolism, S 258, Baltimore 1955 —
 200 KRESS, H A, EGGLESTON, L V und KNIVETT, V A Biochem J 59 (1955), 183 —
 200a GRISOLIA, S, und CONEY, P P J Biol Chem 204 (1953), 753 — 200b JONES V E
 SPECTOR, L, und LIPMAN, F J Internationaler Kongreß für Biochemie Brüssel 1955 —
 200c REICHARD P, und BERGSTROM, S Acta chem Scand 5 (1951), 190 — 200d WRIGHT
 L D, MILLER, C S, SKAGGS H R, HUFF, J W, WEED, L L, und WILSON, D W J
 Amer Chem Soc 73 (1951), 1898 — 200e SMITH, L H, und STETTER, D J Amer Chem
 Soc 76 (1954) 3864 — 200f LOEWENSTEIN, J M, und CONEY, P P J Amer Chem Soc
 76 (1954), 5569 — 200g GRISOLIA, S WALLACH, D P, and GRADY, H J Biochim biophys
 acts, 17 150, 277 (1955) — 201 RATNER, S A Symposium on Amino Acid Metabo
 lism II 231, Baltimore 1954 — 202 RATNER S, and PETRACK, B J Biol Chem 191
 (1951), 693 — 203 HOLTZ, P, CREDYER, K, und WALTER, H Zschr physiol Chem
 202 (1939), 111 — 204 WERLE, H Zschr Vitamin Hormon Forsch 1 (1947/48)
 504 — 205 UMBREIT, W W, und GUNSALES, I C J Biol Chem 159 (1945) 333 —
 206 BLASCHKO H Advances Enzymol 5 (1945), 67 — 207 BACH, S J Biochem
 J 111 (1939), 90 — 208 —
 Baltimore 1955 — 2
 J Biol Chem 162 (1950) 475 — 212 SIEKEWITZ, P, und GREENBERG, D M J Biol Chem 190 (1949) 810
 186 (1950), 275 — 213 ARNSTEIN, H R V Biochem J 49 (1951), 27 — 214 SAKAMI W
 Symposium on Amino Acid Metabolism, S 658 Baltimore 1955 — 215 STETTER D J
 Biol Chem 144 (1952), 501 — 216 LEVINE, M, und TAYLER, H J Biol Chem 144 (1950)
 427 — 217 CHARGAFF, E und SARKIS, D D J Biol Chem 155 (1945) 209 — 218 REICH
 STEIN, A E und ASARKH, R H
 son, J E, und HAINES, W J
 Nature 168 (1951), 104 — 221
 Chem 186 (1950), 641 — 222
 — 223 EMBDEN, G, SALOMON
 — 224 Literatur bei COON, M
 on Amino Acid Metabolism S 431 Baltimore 1955 — 225 COON, M J, ROBINSON, W G
 und BACHARAWAT, B H A Symposium on Amino Acid Metabolism, S 436 Baltimore 1955
 — 226 KEILIN, D Proc Roy Soc Biol Sc 106 (1930), 418 — 227 PIRAZ, W Biochem
 J 24 (1942), 305 — 228 MEDES G Biochem J 83 (1939), 1559 — 229 MEDES, G, und
 FORD, N Biochem J 36 (1942), 250 — 230 —
 — 231 —
 — 232 —
 — 233 —
 — 234 —
 — 235 —
 — 236 —
 — 237 —
 — 238 —
 — 239 —
 — 240 —
 — 241 —
 — 242 —
 — 243 —
 — 244 —
 — 245 —
 — 246 —
 — 247 —
 — 248 —
 — 249 —
 — 250 —
 — 251 —
 — 252 —
 — 253 —
 — 254 —
 — 255 —
 — 256 —
 — 257 —
 — 258 —
 — 259 —
 — 260 —
 — 261 —
 — 262 —
 — 263 —
 — 264 —
 — 265 —
 — 266 —
 — 267 —
 — 268 —
 — 269 —
 — 270 —
 — 271 —
 — 272 —
 — 273 —
 — 274 —
 — 275 —
 — 276 —
 — 277 —
 — 278 —
 — 279 —
 — 280 —
 — 281 —
 — 282 —
 — 283 —
 — 284 —
 — 285 —
 — 286 —
 — 287 —
 — 288 —
 — 289 —
 — 290 —
 — 291 —
 — 292 —
 — 293 —
 — 294 —
 — 295 —
 — 296 —
 — 297 —
 — 298 —
 — 299 —
 — 300 —
 — 301 —
 — 302 —
 — 303 —
 — 304 —
 — 305 —
 — 306 —
 — 307 —
 — 308 —
 — 309 —
 — 310 —
 — 311 —
 — 312 —
 — 313 —
 — 314 —
 — 315 —
 — 316 —
 — 317 —
 — 318 —
 — 319 —
 — 320 —
 — 321 —
 — 322 —
 — 323 —
 — 324 —
 — 325 —
 — 326 —
 — 327 —
 — 328 —
 — 329 —
 — 330 —
 — 331 —
 — 332 —
 — 333 —
 — 334 —
 — 335 —
 — 336 —
 — 337 —
 — 338 —
 — 339 —
 — 340 —
 — 341 —
 — 342 —
 — 343 —
 — 344 —
 — 345 —
 — 346 —
 — 347 —
 — 348 —
 — 349 —
 — 350 —
 — 351 —
 — 352 —
 — 353 —
 — 354 —
 — 355 —
 — 356 —
 — 357 —
 — 358 —
 — 359 —
 — 360 —
 — 361 —
 — 362 —
 — 363 —
 — 364 —
 — 365 —
 — 366 —
 — 367 —
 — 368 —
 — 369 —
 — 370 —
 — 371 —
 — 372 —
 — 373 —
 — 374 —
 — 375 —
 — 376 —
 — 377 —
 — 378 —
 — 379 —
 — 380 —
 — 381 —
 — 382 —
 — 383 —
 — 384 —
 — 385 —
 — 386 —
 — 387 —
 — 388 —
 — 389 —
 — 390 —
 — 391 —
 — 392 —
 — 393 —
 — 394 —
 — 395 —
 — 396 —
 — 397 —
 — 398 —
 — 399 —
 — 400 —
 — 401 —
 — 402 —
 — 403 —
 — 404 —
 — 405 —
 — 406 —
 — 407 —
 — 408 —
 — 409 —
 — 410 —
 — 411 —
 — 412 —
 — 413 —
 — 414 —
 — 415 —
 — 416 —
 — 417 —
 — 418 —
 — 419 —
 — 420 —
 — 421 —
 — 422 —
 — 423 —
 — 424 —
 — 425 —
 — 426 —
 — 427 —
 — 428 —
 — 429 —
 — 430 —
 — 431 —
 — 432 —
 — 433 —
 — 434 —
 — 435 —
 — 436 —
 — 437 —
 — 438 —
 — 439 —
 — 440 —
 — 441 —
 — 442 —
 — 443 —
 — 444 —
 — 445 —
 — 446 —
 — 447 —
 — 448 —
 — 449 —
 — 450 —
 — 451 —
 — 452 —
 — 453 —
 — 454 —
 — 455 —
 — 456 —
 — 457 —
 — 458 —
 — 459 —
 — 460 —
 — 461 —
 — 462 —
 — 463 —
 — 464 —
 — 465 —
 — 466 —
 — 467 —
 — 468 —
 — 469 —
 — 470 —
 — 471 —
 — 472 —
 — 473 —
 — 474 —
 — 475 —
 — 476 —
 — 477 —
 — 478 —
 — 479 —
 — 480 —
 — 481 —
 — 482 —
 — 483 —
 — 484 —
 — 485 —
 — 486 —
 — 487 —
 — 488 —
 — 489 —
 — 490 —
 — 491 —
 — 492 —
 — 493 —
 — 494 —
 — 495 —
 — 496 —
 — 497 —
 — 498 —
 — 499 —
 — 500 —
 — 501 —
 — 502 —
 — 503 —
 — 504 —
 — 505 —
 — 506 —
 — 507 —
 — 508 —
 — 509 —
 — 510 —
 — 511 —
 — 512 —
 — 513 —
 — 514 —
 — 515 —
 — 516 —
 — 517 —
 — 518 —
 — 519 —
 — 520 —
 — 521 —
 — 522 —
 — 523 —
 — 524 —
 — 525 —
 — 526 —
 — 527 —
 — 528 —
 — 529 —
 — 530 —
 — 531 —
 — 532 —
 — 533 —
 — 534 —
 — 535 —
 — 536 —
 — 537 —
 — 538 —
 — 539 —
 — 540 —
 — 541 —
 — 542 —
 — 543 —
 — 544 —
 — 545 —
 — 546 —
 — 547 —
 — 548 —
 — 549 —
 — 550 —
 — 551 —
 — 552 —
 — 553 —
 — 554 —
 — 555 —
 — 556 —
 — 557 —
 — 558 —
 — 559 —
 — 560 —
 — 561 —
 — 562 —
 — 563 —
 — 564 —
 — 565 —
 — 566 —
 — 567 —
 — 568 —
 — 569 —
 — 570 —
 — 571 —
 — 572 —
 — 573 —
 — 574 —
 — 575 —
 — 576 —
 — 577 —
 — 578 —
 — 579 —
 — 580 —
 — 581 —
 — 582 —
 — 583 —
 — 584 —
 — 585 —
 — 586 —
 — 587 —
 — 588 —
 — 589 —
 — 590 —
 — 591 —
 — 592 —
 — 593 —
 — 594 —
 — 595 —
 — 596 —
 — 597 —
 — 598 —
 — 599 —
 — 600 —
 — 601 —
 — 602 —
 — 603 —
 — 604 —
 — 605 —
 — 606 —
 — 607 —
 — 608 —
 — 609 —
 — 610 —
 — 611 —
 — 612 —
 — 613 —
 — 614 —
 — 615 —
 — 616 —
 — 617 —
 — 618 —
 — 619 —
 — 620 —
 — 621 —
 — 622 —
 — 623 —
 — 624 —
 — 625 —
 — 626 —
 — 627 —
 — 628 —
 — 629 —
 — 630 —
 — 631 —
 — 632 —
 — 633 —
 — 634 —
 — 635 —
 — 636 —
 — 637 —
 — 638 —
 — 639 —
 — 640 —
 — 641 —
 — 642 —
 — 643 —
 — 644 —
 — 645 —
 — 646 —
 — 647 —
 — 648 —
 — 649 —
 — 650 —
 — 651 —
 — 652 —
 — 653 —
 — 654 —
 — 655 —
 — 656 —
 — 657 —
 — 658 —
 — 659 —
 — 660 —
 — 661 —
 — 662 —
 — 663 —
 — 664 —
 — 665 —
 — 666 —
 — 667 —
 — 668 —
 — 669 —
 — 670 —
 — 671 —
 — 672 —
 — 673 —
 — 674 —
 — 675 —
 — 676 —
 — 677 —
 — 678 —
 — 679 —
 — 680 —
 — 681 —
 — 682 —
 — 683 —
 — 684 —
 — 685 —
 — 686 —
 — 687 —
 — 688 —
 — 689 —
 — 690 —
 — 691 —
 — 692 —
 — 693 —
 — 694 —
 — 695 —
 — 696 —
 — 697 —
 — 698 —
 — 699 —
 — 700 —
 — 701 —
 — 702 —
 — 703 —
 — 704 —
 — 705 —
 — 706 —
 — 707 —
 — 708 —
 — 709 —
 — 710 —
 — 711 —
 — 712 —
 — 713 —
 — 714 —
 — 715 —
 — 716 —
 — 717 —
 — 718 —
 — 719 —
 — 720 —
 — 721 —
 — 722 —
 — 723 —
 — 724 —
 — 725 —
 — 726 —
 — 727 —
 — 728 —
 — 729 —
 — 730 —
 — 731 —
 — 732 —
 — 733 —
 — 734 —
 — 735 —
 — 736 —
 — 737 —
 — 738 —
 — 739 —
 — 740 —
 — 741 —
 — 742 —
 — 743 —
 — 744 —
 — 745 —
 — 746 —
 — 747 —
 — 748 —
 — 749 —
 — 750 —
 — 751 —
 — 752 —
 — 753 —
 — 754 —
 — 755 —
 — 756 —
 — 757 —
 — 758 —
 — 759 —
 — 760 —
 — 761 —
 — 762 —
 — 763 —
 — 764 —
 — 765 —
 — 766 —
 — 767 —
 — 768 —
 — 769 —
 — 770 —
 — 771 —
 — 772 —
 — 773 —
 — 774 —
 — 775 —
 — 776 —
 — 777 —
 — 778 —
 — 779 —
 — 780 —
 — 781 —
 — 782 —
 — 783 —
 — 784 —
 — 785 —
 — 786 —
 — 787 —
 — 788 —
 — 789 —
 — 790 —
 — 791 —
 — 792 —
 — 793 —
 — 794 —
 — 795 —
 — 796 —
 — 797 —
 — 798 —
 — 799 —
 — 800 —
 — 801 —
 — 802 —
 — 803 —
 — 804 —
 — 805 —
 — 806 —
 — 807 —
 — 808 —
 — 809 —
 — 810 —
 — 811 —
 — 812 —
 — 813 —
 — 814 —
 — 815 —
 — 816 —
 — 817 —
 — 818 —
 — 819 —
 — 820 —
 — 821 —
 — 822 —
 — 823 —
 — 824 —
 — 825 —
 — 826 —
 — 827 —
 — 828 —
 — 829 —
 — 830 —
 — 831 —
 — 832 —
 — 833 —
 — 834 —
 — 835 —
 — 836 —
 — 837 —
 — 838 —
 — 839 —
 — 840 —
 — 841 —
 — 842 —
 — 843 —
 — 844 —
 — 845 —
 — 846 —
 — 847 —
 — 848 —
 — 849 —
 — 850 —
 — 851 —
 — 852 —
 — 853 —
 — 854 —
 — 855 —
 — 856 —
 — 857 —
 — 858 —
 — 859 —
 — 860 —
 — 861 —
 — 862 —
 — 863 —
 — 864 —
 — 865 —
 — 866 —
 — 867 —
 — 868 —
 — 869 —
 — 870 —
 — 871 —
 — 872 —
 — 873 —
 — 874 —
 — 875 —
 — 876 —
 — 877 —
 — 878 —
 — 879 —
 — 880 —
 — 881 —
 — 882 —
 — 883 —
 — 884 —
 — 885 —
 — 886 —
 — 887 —
 — 888 —
 — 889 —
 — 890 —
 — 891 —
 — 892 —
 — 893 —
 — 894 —
 — 895 —
 — 896 —
 — 897 —
 — 898 —
 — 899 —
 — 900 —
 — 901 —
 — 902 —
 — 903 —
 — 904 —
 — 905 —
 — 906 —
 — 907 —
 — 908 —
 — 909 —
 — 910 —
 — 911 —
 — 912 —
 — 913 —
 — 914 —
 — 915 —
 — 916 —
 — 917 —
 — 918 —
 — 919 —
 — 920 —
 — 921 —
 — 922 —
 — 923 —
 — 924 —
 — 925 —
 — 926 —
 — 927 —
 — 928 —
 — 929 —
 — 930 —
 — 931 —
 — 932 —
 — 933 —
 — 934 —
 — 935 —
 — 936 —
 — 937 —
 — 938 —
 — 939 —
 — 940 —
 — 941 —
 — 942 —
 — 943 —
 — 944 —
 — 945 —
 — 946 —
 — 947 —
 — 948 —
 — 949 —
 — 950 —
 — 951 —
 — 952 —
 — 953 —
 — 954 —
 — 955 —
 — 956 —
 — 957 —
 — 958 —
 — 959 —
 — 960 —
 — 961 —
 — 962 —
 — 963 —
 — 964 —
 — 965 —
 — 966 —
 — 967 —
 — 968 —
 — 969 —
 — 970 —
 — 971 —
 — 972 —
 — 973 —
 — 974 —
 — 975 —
 — 976 —
 — 977 —
 — 978 —
 — 979 —
 — 980 —
 — 981 —
 — 982 —
 — 983 —
 — 984 —
 — 985 —
 — 986 —
 — 987 —
 — 988 —
 — 989 —
 — 990 —
 — 991 —
 — 992 —
 — 993 —
 — 994 —
 — 995 —
 — 996 —
 — 997 —
 — 998 —
 — 999 —
 — 1000 —

empfindlichsten reagieren Cystin, β -Aminoisobuttersäure, Taurin und Colamin das allerdings keine Aminosäure ist, aber zum Serinstoffwechsel in enger Beziehung steht (S 413, 415 (367))

Zu den *renalen Formen der Aminoacidurie* gehört in erster Linie die *Cystinurie*. Hier werden nicht nur relativ große Mengen Cystin, sondern auch Arginin, Ornithin und Lysin, gelegentlich noch Putrescin und Cadaverin ausgeschieden. STRIN gibt folgende Durchschnittswerte pro Tag an: Cystin 0,73 g, Lysin 1,8 g, Arginin 0,83 g, Ornithin 0,37 g (368). Die anderen Aminosäuren sind nicht vermehrt, Taurin vielleicht etwas vermindert.

Nach der gegenwärtigen Ansicht wird so viel Cystin, Lysin und Arginin ausgeschieden, weil die Tubuluszellen diese Aminosäuren ungenugend rückresorbieren (369). Dafür spricht, daß der Gehalt des Plasmas an Cystin und den beiden basischen Aminosäuren nicht erhöht, sondern eher erniedrigt ist (370, 371, 372). Die Cystin-clearance beträgt bei Cystinurikern ungefähr das dreißigfache der normalen.

Die Aminoacidurie, welche die *Wilsonsche Krankheit* manchmal begleitet, ist wahrscheinlich ebenfalls renal bedingt. Hier degenerieren der Nucleus caudatus und der Nucleus lentiformis und die Leber wird cirrhotisch. In vielen Geweben ist der Kupfergehalt erhöht, wahrscheinlich auch in den Zellen der Nierenkanälchen, und deshalb ist die Rückresorption der Aminosäuren erschwert. Im Plasma ist die Konzentration der Aminosäuren normal.

Wenn ein Organismus *Galactose* nicht mehr verwerten kann, weil ihm die Fermente zur Umwandlung in Glucose fehlen, scheidet er ebenfalls mehr Aminosäuren, namentlich Glycin, Alanin, Serin und Isoleucin aus. Da auch hier die Konzentration im Plasma nicht geändert ist, dürfte die Aminoacidurie renal bedingt sein. Allerdings ist die Leber ebenfalls verändert. Kinder, die von der Krankheit befallen sind, entwickeln sich geistig langsamer und bekommen einen Star.

Schließlich ist noch das *Fanconi Syndrom* (S 895) in diesem Zusammenhang zu nennen. Es ist vererbbar und wird vor allem an Kindern beobachtet. Verschiedene Sym-

1,

Prolin und Cystin werden vermehrt ausgeschieden. Histidin, Taurin, L-Methyl-

renal bedingt ist. Glucose und Phosphate werden ebenfalls ungenugend rückresorbiert.

Methodische Hinweise zur Bestimmung der Aminosäuren

Zur Bestimmung der Aminosäuren sind in den letzten zehn Jahren Methoden entwickelt worden, von denen sich einige auch für das klinische Laboratorium eignen. Zu ihnen gehören die Säulen- und die Papierchromatographie.

Für die *Säulenchromatographie* verwendet man am besten das Ionenaustauscherharz Dowex 50 X 8, das in Röhren eingefüllt wird, die 0,9 cm weit und 15–150 cm lang sind (373, 374). Die kurzen Röhren dienen zur Bestimmung der basischen, die langen zu der der neutralen und sauren Aminosäuren. Mit einer 150 cm langen Säule kann

- TOMA C und LEFER L C Fed Proc 13 (1954) 266 — 317 FOLLING A J physiol Chem 227 (1934) 169 — 318 FOLLING A und CLOOS K J physiol Chem 241 (1954) 256 — 319 JERVIS G A Proc Soc Exper Biol Med 87 (1953) 514 — 320 NEUBERT O Intermediärer Eiweißstoffwechsel In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 5 Band S 671 1928 — 321 BERNHEIM F und BERNHEIM M L C J Biol Chem 107 (1934) 275 — 322 FELIX K ZORN K und DIRR KALTENBACH H Zschr physiol Chem 247 (1934) 141 — 323 FELIX K und ZORN K Zschr physiol Chem 251 (1941) 257 — 324 FELIX K BOCK F D GERATZ D GLASENAPP I v ROKA L und WEISENBERGER K Zschr physiol Chem 292 (1953) 159 — 325 KNOX W E und
 J Biol Chem 191 (1949) 281 — 332 SCHEPARTZ B und GURIN S Feller Proc 8 (1949) 248 — 333 MEDES G Biochem J 26 (1932) 217 — 334 FELIX K LEONHARDI G und GLASENAPP I v Zschr physiol Chem 247 (1951) 141 — 335 FELIX K und TESKE R Zschr physiol Chem 207 (1941) 173 — 336 FELIX K Zschr physiol Chem 241 (1941) 257 — 337 KIRCHNERGE
 20 (1949) 542 — 3
 247 (1951) 133 —
 341 RAUER H S
 (1932) 270 — 34
 Habilitationsschrift
 1954 — 345 FLLI
 Zschr physiol Chem 190 (1931) 189 — 347 KOTAKE Y Erg Physiol 37 (1935) 45 —
 348 KNOX W E und MEHLER A H J Biol Chem 187 (1950) 419 1431 — 349 BUTENANDT A WEIDEL W WEICHERT R und DERJUGIN W v Zschr physiol Chem 249 (1943) 27 — 350 MEHLER A H A Symposium on Amino Acid Metabolism S 882 Baltimore 1955 — 351 STANIER R Y und HAYASHI O Science 114 (1951) 376 — 352 DELBERGER C ABRAHAM E P und LEPOWSKY S J Biol Chem 179 (1949) 151 —
 VIOLIER G Helvet physiol
 1950 472 —
 359 KREHL W
 DELBERGER C
 — 361 HEIDELBERGER C GULLBERG M L MORGAN A L und LEPOWSKY S J Biol Chem 179 (1949) 143 — 362 HENDERSON L M J Biol Chem 178 (1949) 1005 —
 363 BUTENANDT A und NEUBERT G Zschr physiol Chemie 801 (1950) 109 —
 6063 — 375 MOORE S und STEIN W H J Biol Chem 146 (1945) 36 — 376 CONSIDER R GORDON A H und MARTIN A J P Biochem J 39 (1945) 224 — 377 DEUT C E Biochem J 43 (1948) 169 — 378 CRAMER F Papierchromatographie Weinheim/Bergstraße 1953 — 379 TURBA F Chromatographische Methoden in der Proteinchemie Berlin Göttingen Heidelberg 1954



- 118 SCHACHTER D und TAGGERT J V J Biol Chem 203 (1953) 975 205 (1954) 263
 211 (1954) 271 — 119 BLOCH K und ANKER H S J Biol Chem 169 (1947) 765 —
 120 BLOCH K und ANKER H S J Biol Chem 169 (1947) 765 —
 J Biol Chem 169 (1947) 765 —
 BLOCH K SNOKE J E und
 YANARI S
 * 2 Internationaler Kongreß für
 J Biol Chem 199 (1952) 407
 Biochemie
 — 121 SNOKE J E und ROTMAN F Fed Proc III (1951) 249 — 125 YANARI S
 SNOKE J E und BLOCH K Fed Proc III (1952) 315 — 126 WEBSTER G C und
 YARNER J F Arch Biochem 52 (1954) 22 — 127 SNOKE J F J Amer Chem Soc
 73 (1951) 4872 — 128 SNOKE J J YANARI S und BLOCH K J Biol Chem 201 (1953)
 53 — 129 WEBSTER G C und YARNER J F Arch Biochem Biophys 50 (1955) 90 —
 130 SPECK J F J Biol Chem 165 (1946) 403 179 (1949) 1387 1405 — 131 YARNER
 J F und WEBSTER G C Zitiert nach 132 — 132 BORSOOK H 3 Internationaler Kon-
 greß für Biochemie Brüssel 1950 — 133 PETERSON E A und GREENBERG D M J Biol
 Chem 181 (1952) 359 — 134 DIEKEWITZ P J Biol Chem 180 (1952) 519 — 135 ZA-
 MENH P C und KELLER R B J Biol Chem 209 (1954) 337 — 136 KELLER R B, ZA-
 MENH P C und LOFTFIELD R B J Histochem Cytochem 2 (1954) 378 — 137 HO-
 ACLEAND M B Biochim Biophys Acta 16 (1954) 288 — 138 GEIGER E Science 109
 (1948) 42 — 139 GEIGER E Abstracts 18 Internat Physiol Congress Kopenhagen 1950
 — 140 MUKRO N J Nutrit 79 (1949) 375 — 141 SEYD T A und LICK J M Biochem
 J 10 (1920) 366 — 142 FELIX K Angew Chem 60 (1948) 231 — 143 BRACHER J
 Arch Biol 53 (1941) 20 — 144 CASPERSSON T Sympos Soc Exper Biol 1 (1947) 127
 — 145 ANDERSON E P und AQUIST S J Biol Chem 202 (1951) 513 — 146 ELIASOV
 V A HANAUERSTEN E REICHARD P AQUIST S THEORELL H und ELIENSVÄRD G
 Acta Chim Scand 5 (1951) 431 — 147 ARUN J und BORSOOK H Nature 170 (1955)
 786 — 148 WISSEMAN C L SNADEL J E HAHN F F und HOPPE H I J Biol Chem 187
 (1951) 662 — 149 HALKOWITZ F Exper Cell Res Suppl 2 New York 1952 — 150 GA-
 LE E F Advances Protein Chem 8 (1953) 283 — 151 GALE E F und FOLKES J
 Biochem J 50 (1953) 771 — 152 GALE E F und FOLKES J Biochem J 50 (1953) 730
 661 675 — 153 GALE E F und FOLKES J Biochem J 50 (1953) 730
 195 — 154 HANES C
 — 155 FODOR P J
 156 FODOR P J Mille
 — 157 HIRD F J R L
 Nature 167 (1951) 99 — 159 LURAND L und MIDDLEBROOK W R Biochem J 52
 190 — 160 LARSEN H G und ROKA L Zschr physiol Chem 291 (1953) 30 —
 161 KOSSEL A Protamine und Histone Leipzig und Wien 1929 — 162 FELIX K und

- Y CITO A und RATNER S J Bi
 D F NACITO V und RATNER
 LER L GUYNER G und DAS
 STEIN A E und KRITZMAN M
 Advances Protein Chem 3 (1947)
 S 10,0 New York 1950 — 178
 REIMER R J Biol Chem 151 (1940) 161 — 179 LURAND L und MIDDLEBROOK W R
 J Biol Chem 157 (1950) 439 — 180 E
 D I LELAND F L und NACITO V
 O und GUNSALES I L J Biol C
 UERATZ D V GLASENAPP I ROK
 291 (1953) 157 — 181 MEISTER A
 CARTER C E J Nat Cancer Inst

durch ihre wahre Natur als Indikatoren für die Zusammensetzung der Blutproben manchmal vergessen wurde. Die am stärksten pathologischen Takataprobe stammt oft von Kranken mit Hyperglobulinämie, z. B. bei Myelom oder Lupus erythematosus disseminatus und nicht von Patienten, die an Lebercirrhose leiden. Es gibt auch Fälle, wo eine Herabsetzung des Albumins die Hauptklärung für eine positive Takatreaktion ausmacht. Dies gilt vor allem bei den Nephrosen.

Auch die *Thymolreaktion* (MACLAGAN) (14) wird meistens als Leberprobe angeführt. Bei Hepatitis kann sie wertvolle Aufschlüsse geben. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß dies dadurch zu erklären ist, daß die Hepatitis eine Virose ist. Der Antistreptolysintiter ist oft unspezifisch bei der Hepatitis erhöht. Ausgedehnte Untersuchungen haben gezeigt, daß die Thymolreaktion auch bei anderen Viren positiv sein kann, z. B. bei Mäscern und bei der Mononucleose. Möglicherweise zeigt die mit Thymol ausflockende Globulinfraction eine Antikörperbildung gegen Virus an. Unter gewöhnlichen Umständen kann aber auch eine falsche Thymolreaktion entstehen. Der Gehalt an Elektrolyten im Puffersystem des Thymolreagenzes ist sehr gering, und im Serum vorkommende Euglobuline flocken deshalb aus. Dies hat nichts mit der Thymolprobe zu tun, sondern geschieht auch in Abwesenheit des Thymols.

Die *Zinksulfatprobe* von KUNKEL (15) soll die quantitative Schätzung des γ Globulins ermöglichen. Von WUHRMANN und WUNDERLY (16) wurde eine Methode angegeben, mit der es gelingen soll, Seren mit vermehrtem β Globulingehalt von gammareichen Seren zu trennen. Diese sogenannte *Cadmiumprobe* wurde mehrfach überprüft. Es zeigte sich, daß sie für ihre Zwecke nach gewisser Erfahrung sehr geeignet ist (18). Da aber die Papierelektrophorese in einfacher Weise die direkte Trennung der Globulinfractionen voneinander erlaubt, hat die Methode nicht mehr die gleiche Bedeutung wie früher. Dasselbe gilt vom Weltmannschen Koagulationsband und ähnlichen Proben.

Von den einfachen Methoden zur quantitativen Bestimmung der Serumproteine ist die von VAN SLAKE und Mitarbeitern (19) ausgearbeitete *Kupfersulfatprobe* für die Bestimmung des Gesamteiwisses sehr wichtig. Die Methode gibt, auf Vollblut angewendet, auch als Hämoglobinbestimmung sehr gute Resultate. Wir haben an Hand eines sehr großen Materials mit den verschiedensten hyperproteinämischen Seren die Methode geprüft und mit der Kjeldahlmethode verglichen. Es stellte sich heraus, daß sie auch dabei sehr zuverlässige Werte liefert. Für klinische Zwecke erubrigt sich deshalb die umständliche Kjeldahlbestimmung solange nur das Gesamteiwiss bestimmt werden soll.

Eine physikalische Eigenschaft, die gewissen pathologischen Globulinen zukommt, ist die *Fällbarkeit durch Abkühlen*. Solche Proteine werden als Kryoglobuline bezeichnet (S. 483).

Die Schwierigkeit der Isolierung reiner Proteinfraktionen aus dem Serum ist wohl die Ursache dafür, daß bis jetzt nur wenige erfolgreiche Darstellungsversuche von Antisera, die für bestimmte Serumfraktionen spezifisch sind, gemacht wurden (Vergleiche hierzu S. 481).

Genetisch bedingte Störungen des Eiweißstoffwechsels

Die klinischen Störungen des Proteinstoffwechsels können verschieden eingeteilt werden, am einfachsten ist die Aufteilung in *kongenitale*, d. h. meistens erbliche *genetisch bedingte Störungen* und in *erworbene*. Die letzteren können entweder als „idi-

353 — 248 BORSOOK H und DUNNOFF J W J Biol Chem 169 (1947) 247 — 249 BORSOOK H und DUNNOFF J W J Biol Chem 171 (1947) 363 — 250 DUNNOFF J W und BORSOOK H J Biol Chem 176 (1948) 789 — 251 DUNNOFF J W Arch Biochem 24 (1949) 251 — 252 MUNTZ I A J Biol Chem 182 (1950) 489 — 253 ARON C und CROWDER M Arch Biochem 29 (1950) 227 — 254 BERNHEIM F und BERNHEIM M L C Amer J Physiol 101 (1933) 438 — 255 MACKENZIE C G CHANDLER J P KELLER

72 (1950) 2819 — 260 SARANI W und WELCH A D J Biol Chem 167 (1950) 39 — 261 STEROL I A A Symposium on Amino Acid Metabolism S 509 Baltimore 1950 — 262 STEROL I A WEISS S SMITH P und WEISS K J Biol Chem 201 (1953) 209 — 263 ARNATZEV H R V und NEUBERGER A Biochem J 55 (1953) 259 — 264 QJASTEL I H und WOOLF M Biochem J 20 (1926) 245 — 265 COOK R P und WOOLF B Biochem J 22 (1928) 474 — 266 WEIL MALHERBE H Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes II 41 Berlin Göttingen Heidelberg 1952 — 267 KREBS H A EGGLESTON L V und HEMS R Biochem J 44 (1949) 159 — 268 TANNER C EGGLESTON L V und KREBS H A Biochem J 47 (1950) 139 — 269 BERNHEIM F und BERNHEIM M L C J Biol Chem 96 (1932) 325 — 270 BERNHEIM F und BERNHEIM M L C J Biol Chem 106 (1934) 79 — 271 VEBER M Zschr physiol Chem 240 (1936) 0 — 272 WEIL MALHERBE H und KREBS H A Biochem Zschr 29 (1935) 201 — 273 STETTEN M R und SCHORNHEIMER R J Biol Chem 153 (1944) 113 — 274 KREBS H A Enzymologia 7 (1939) 57 — 275 LANG K und SCHWIDT G Biochem Zschr 822 (1951) 1 — 276 LANG K Biochem Zschr 324 (1953) 237 — 277 SCULL C W und ROSE W C J Biol Chem 69 (1930) 109 — 277a STETTEN M R J Biol Chem 161 (1949) 11 — 278 PEDERSEN S und LEWIS H B J Biol Chem 164 (1944) 705 — 279 BORSOOK H DEASY C L HAAGEN SMIT A J KEICHEL G und LOWY P H J Biol Chem 187 (1950) 839 — 280 EDELBAUER S Erg Enzymforsch 9 (1943) 131 — 281 LA BOR H A Symposium on Amino Acid Metabolism S 371 Baltimore 1955 — 282 JAFFE M Ber deutsch chem Ges 7 (1874) 1669 8 (1875) 811 — 283 SIEGFRIED M Zschr physiol Chem 24 (1898) 399 — 284 SWAIN R E Amer J Physiol 13 (1905) 30 — 285 KOTAKE Y und KOKISHI M Zschr physiol Chem 122 (1922) 230 — 286 HUNTER A J Biol Chem 11 (1912) 537 — 287 BORCK B und WAELSCH H J Amer Chem Soc 76 (1953) 172 — 288 BORCK B und WAELSCH H J Biol Chem 204 (1953) 459 — 289 HA 1950 — 290 HA 1950 — 291 HA 1950 — 292 LOFF M RAYNER D und SCHORNHEIMER R J Biol Chem 136 (1940) 561 — 293 STETTEN M R und SCHORNHEIMER R J Biol Chem 162 (1944) 113 — 295 STETTEN M R J Biol Chem 169 (1951) 499 — 296 NEUBERGER A und SANGER F Biochem J 39 (1949) 119 — 29 MEISTER A J Biol Chem 206 (1954) 584 — 298 BORSOOK H DEASY C L HAAGEN SMIT A J KEICHEL G und LOWY P H J Biol Chem 173 (1948) 423 — 299 BORSOOK H DEASY C L HAAGEN SMIT A J KEICHEL G und LOWY P H J Biol Chem 178 (1948) 1383 — 300 ROTHSTEIN M und MILLER L L J Biol Chem 206 (1954) 97 — 301 97 — 302 97 — 303 97 — 304 97 — 305 97 — 306 97 — 307 97 — 308 97 — 309 97 — 310 97 — 311 97 — 312 97 — 313 97 — 314 97 — 315 97 — 316 97 — 317 97 — 318 97 — 319 97 — 320 97 — 321 97 — 322 97 — 323 97 — 324 97 — 325 97 — 326 97 — 327 97 — 328 97 — 329 97 — 330 97 — 331 97 — 332 97 — 333 97 — 334 97 — 335 97 — 336 97 — 337 97 — 338 97 — 339 97 — 340 97 — 341 97 — 342 97 — 343 97 — 344 97 — 345 97 — 346 97 — 347 97 — 348 97 — 349 97 — 350 97 — 351 97 — 352 97 — 353 97 — 354 97 — 355 97 — 356 97 — 357 97 — 358 97 — 359 97 — 360 97 — 361 97 — 362 97 — 363 97 — 364 97 — 365 97 — 366 97 — 367 97 — 368 97 — 369 97 — 370 97 — 371 97 — 372 97 — 373 97 — 374 97 — 375 97 — 376 97 — 377 97 — 378 97 — 379 97 — 380 97 — 381 97 — 382 97 — 383 97 — 384 97 — 385 97 — 386 97 — 387 97 — 388 97 — 389 97 — 390 97 — 391 97 — 392 97 — 393 97 — 394 97 — 395 97 — 396 97 — 397 97 — 398 97 — 399 97 — 400 97 — 401 97 — 402 97 — 403 97 — 404 97 — 405 97 — 406 97 — 407 97 — 408 97 — 409 97 — 410 97 — 411 97 — 412 97 — 413 97 — 414 97 — 415 97 — 416 97 — 417 97 — 418 97 — 419 97 — 420 97 — 421 97 — 422 97 — 423 97 — 424 97 — 425 97 — 426 97 — 427 97 — 428 97 — 429 97 — 430 97 — 431 97 — 432 97 — 433 97 — 434 97 — 435 97 — 436 97 — 437 97 — 438 97 — 439 97 — 440 97 — 441 97 — 442 97 — 443 97 — 444 97 — 445 97 — 446 97 — 447 97 — 448 97 — 449 97 — 450 97 — 451 97 — 452 97 — 453 97 — 454 97 — 455 97 — 456 97 — 457 97 — 458 97 — 459 97 — 460 97 — 461 97 — 462 97 — 463 97 — 464 97 — 465 97 — 466 97 — 467 97 — 468 97 — 469 97 — 470 97 — 471 97 — 472 97 — 473 97 — 474 97 — 475 97 — 476 97 — 477 97 — 478 97 — 479 97 — 480 97 — 481 97 — 482 97 — 483 97 — 484 97 — 485 97 — 486 97 — 487 97 — 488 97 — 489 97 — 490 97 — 491 97 — 492 97 — 493 97 — 494 97 — 495 97 — 496 97 — 497 97 — 498 97 — 499 97 — 500 97 — 501 97 — 502 97 — 503 97 — 504 97 — 505 97 — 506 97 — 507 97 — 508 97 — 509 97 — 510 97 — 511 97 — 512 97 — 513 97 — 514 97 — 515 97 — 516 97 — 517 97 — 518 97 — 519 97 — 520 97 — 521 97 — 522 97 — 523 97 — 524 97 — 525 97 — 526 97 — 527 97 — 528 97 — 529 97 — 530 97 — 531 97 — 532 97 — 533 97 — 534 97 — 535 97 — 536 97 — 537 97 — 538 97 — 539 97 — 540 97 — 541 97 — 542 97 — 543 97 — 544 97 — 545 97 — 546 97 — 547 97 — 548 97 — 549 97 — 550 97 — 551 97 — 552 97 — 553 97 — 554 97 — 555 97 — 556 97 — 557 97 — 558 97 — 559 97 — 560 97 — 561 97 — 562 97 — 563 97 — 564 97 — 565 97 — 566 97 — 567 97 — 568 97 — 569 97 — 570 97 — 571 97 — 572 97 — 573 97 — 574 97 — 575 97 — 576 97 — 577 97 — 578 97 — 579 97 — 580 97 — 581 97 — 582 97 — 583 97 — 584 97 — 585 97 — 586 97 — 587 97 — 588 97 — 589 97 — 590 97 — 591 97 — 592 97 — 593 97 — 594 97 — 595 97 — 596 97 — 597 97 — 598 97 — 599 97 — 600 97 — 601 97 — 602 97 — 603 97 — 604 97 — 605 97 — 606 97 — 607 97 — 608 97 — 609 97 — 610 97 — 611 97 — 612 97 — 613 97 — 614 97 — 615 97 — 616 97 — 617 97 — 618 97 — 619 97 — 620 97 — 621 97 — 622 97 — 623 97 — 624 97 — 625 97 — 626 97 — 627 97 — 628 97 — 629 97 — 630 97 — 631 97 — 632 97 — 633 97 — 634 97 — 635 97 — 636 97 — 637 97 — 638 97 — 639 97 — 640 97 — 641 97 — 642 97 — 643 97 — 644 97 — 645 97 — 646 97 — 647 97 — 648 97 — 649 97 — 650 97 — 651 97 — 652 97 — 653 97 — 654 97 — 655 97 — 656 97 — 657 97 — 658 97 — 659 97 — 660 97 — 661 97 — 662 97 — 663 97 — 664 97 — 665 97 — 666 97 — 667 97 — 668 97 — 669 97 — 670 97 — 671 97 — 672 97 — 673 97 — 674 97 — 675 97 — 676 97 — 677 97 — 678 97 — 679 97 — 680 97 — 681 97 — 682 97 — 683 97 — 684 97 — 685 97 — 686 97 — 687 97 — 688 97 — 689 97 — 690 97 — 691 97 — 692 97 — 693 97 — 694 97 — 695 97 — 696 97 — 697 97 — 698 97 — 699 97 — 700 97 — 701 97 — 702 97 — 703 97 — 704 97 — 705 97 — 706 97 — 707 97 — 708 97 — 709 97 — 710 97 — 711 97 — 712 97 — 713 97 — 714 97 — 715 97 — 716 97 — 717 97 — 718 97 — 719 97 — 720 97 — 721 97 — 722 97 — 723 97 — 724 97 — 725 97 — 726 97 — 727 97 — 728 97 — 729 97 — 730 97 — 731 97 — 732 97 — 733 97 — 734 97 — 735 97 — 736 97 — 737 97 — 738 97 — 739 97 — 740 97 — 741 97 — 742 97 — 743 97 — 744 97 — 745 97 — 746 97 — 747 97 — 748 97 — 749 97 — 750 97 — 751 97 — 752 97 — 753 97 — 754 97 — 755 97 — 756 97 — 757 97 — 758 97 — 759 97 — 760 97 — 761 97 — 762 97 — 763 97 — 764 97 — 765 97 — 766 97 — 767 97 — 768 97 — 769 97 — 770 97 — 771 97 — 772 97 — 773 97 — 774 97 — 775 97 — 776 97 — 777 97 — 778 97 — 779 97 — 780 97 — 781 97 — 782 97 — 783 97 — 784 97 — 785 97 — 786 97 — 787 97 — 788 97 — 789 97 — 790 97 — 791 97 — 792 97 — 793 97 — 794 97 — 795 97 — 796 97 — 797 97 — 798 97 — 799 97 — 800 97 — 801 97 — 802 97 — 803 97 — 804 97 — 805 97 — 806 97 — 807 97 — 808 97 — 809 97 — 810 97 — 811 97 — 812 97 — 813 97 — 814 97 — 815 97 — 816 97 — 817 97 — 818 97 — 819 97 — 820 97 — 821 97 — 822 97 — 823 97 — 824 97 — 825 97 — 826 97 — 827 97 — 828 97 — 829 97 — 830 97 — 831 97 — 832 97 — 833 97 — 834 97 — 835 97 — 836 97 — 837 97 — 838 97 — 839 97 — 840 97 — 841 97 — 842 97 — 843 97 — 844 97 — 845 97 — 846 97 — 847 97 — 848 97 — 849 97 — 850 97 — 851 97 — 852 97 — 853 97 — 854 97 — 855 97 — 856 97 — 857 97 — 858 97 — 859 97 — 860 97 — 861 97 — 862 97 — 863 97 — 864 97 — 865 97 — 866 97 — 867 97 — 868 97 — 869 97 — 870 97 — 871 97 — 872 97 — 873 97 — 874 97 — 875 97 — 876 97 — 877 97 — 878 97 — 879 97 — 880 97 — 881 97 — 882 97 — 883 97 — 884 97 — 885 97 — 886 97 — 887 97 — 888 97 — 889 97 — 890 97 — 891 97 — 892 97 — 893 97 — 894 97 — 895 97 — 896 97 — 897 97 — 898 97 — 899 97 — 900 97 — 901 97 — 902 97 — 903 97 — 904 97 — 905 97 — 906 97 — 907 97 — 908 97 — 909 97 — 910 97 — 911 97 — 912 97 — 913 97 — 914 97 — 915 97 — 916 97 — 917 97 — 918 97 — 919 97 — 920 97 — 921 97 — 922 97 — 923 97 — 924 97 — 925 97 — 926 97 — 927 97 — 928 97 — 929 97 — 930 97 — 931 97 — 932 97 — 933 97 — 934 97 — 935 97 — 936 97 — 937 97 — 938 97 — 939 97 — 940 97 — 941 97 — 942 97 — 943 97 — 944 97 — 945 97 — 946 97 — 947 97 — 948 97 — 949 97 — 950 97 — 951 97 — 952 97 — 953 97 — 954 97 — 955 97 — 956 97 — 957 97 — 958 97 — 959 97 — 960 97 — 961 97 — 962 97 — 963 97 — 964 97 — 965 97 — 966 97 — 967 97 — 968 97 — 969 97 — 970 97 — 971 97 — 972 97 — 973 97 — 974 97 — 975 97 — 976 97 — 977 97 — 978 97 — 979 97 — 980 97 — 981 97 — 982 97 — 983 97 — 984 97 — 985 97 — 986 97 — 987 97 — 988 97 — 989 97 — 990 97 — 991 97 — 992 97 — 993 97 — 994 97 — 995 97 — 996 97 — 997 97 — 998 97 — 999 97 — 1000 97

Die am längsten bekannte und am genauesten studierte Erbkrankheit auf dem Gebiet der Bluteiweiße ist wohl die *Hämophilie*. Es hat sich gezeigt, daß bei dieser Krankheit offenbar die Bildung einer besonderen Globulinfraktion, nämlich des Antihämophilieglobulins, unzureichend ist. Der Erbgang ist bei der Krankheit immer der gleiche, d. h. geschlechtsgebunden dominant. In letzter Zeit ist die ganze Lehre von der Hämophilie dadurch viel komplizierter geworden, daß ein gleiches Krankheitsbild mit gleicher Erbllichkeit durch einen anderen Mechanismus bedingt wird. Es gibt also vielleicht zwei Gene, die beide im Geschlechtschromosom lokalisiert, aber in ihrer Wirkungsweise verschieden sind, und die doch dasselbe klinische Bild hervorrufen.

Außer für die Blutkoagulation wichtige hereditäre Störungen der Eiweißbildung sind die congenitale Hypofibrinogenämie, die Hypoproteithrombinämie und möglicherweise auch andere congenital auftretende noch nicht genügend analysierte Blutungsstörungen.

Unter den normalen Bestandteilen der Serumproteine verdient das γ -Globulin besondere Aufmerksamkeit, weil diese Fraktion offenbar die Antikörper enthält. Es muß von Anfang an betont werden, daß man nicht von „dem γ -Globulin“ sprechen darf, sondern immer nur von der γ -Fraktion, d. h. von der „Familie“ verschiedener Proteine, die sich im elektrischen Felde wie das γ -Globulin verhält. Man konnte annehmen, daß diese große Gruppe genetisch inhomogen ist, so daß die γ -Fraktion in dieser Beziehung nicht als einheitliche Gruppe unter den Serumproteinen zu betrachten wäre. Dies ist aber keineswegs der Fall. Es zeigt sich, daß ein fest umrissenes Krankheitsbild entsteht, wenn die γ -Fraktion im Blute fehlt. Neue Untersuchungen haben gezeigt, daß die Krankheit wahrscheinlich recessiv und möglicherweise auch geschlechtsgebunden vererbt wird, da das typische Bild bis jetzt nur bei kleinen Knaben gefunden wurde (23). Einige Fragen, die aus proteinchemischen Gesichtspunkten von Bedeutung sind, werden später erörtert.

Das klinische Bild ist theoretisch sehr interessant. Es soll deshalb etwas näher geschildert werden. Zuerst von BRUTOV (22, 24) in den Vereinigten Staaten im Jahre 1952 beschrieben, wurde es jetzt auch in einer Reihe anderer Länder erkannt. Die Kranken sind Kinder, deren hauptsächlichstes Symptom in einer besonderen Anfälligkeit gegen Infektionen besteht. Antikörper werden nicht in normalem Maße gebildet, so daß die Kranken mehrmals nacheinander an Pneumonie, Mumps, Meningitis usw. erkranken konnten. Vor der Ära der Antibiotika starben diese Kinder sehr früh, jetzt werden sie aber mit Sulfonamiden und Antibiotika am Leben erhalten. Die Krankheit wurde in Schweden bei zwei Brüdern beobachtet (23). Der dritte schwedische Fall stammte aus einer Vetternehe und war wahrscheinlich mit den zwei Brüdern verwandt. Bei der Elektrophorese von Plasma oder Serum findet man ein völliges Fehlen der Gammazacke oder, in einigen Fällen, eine bedeutende Abnahme, so daß die Bezeichnung *Hypo- oder Agammaglobulinämie* berechtigt erscheint. Serologisch soll immer eine kleine Menge von γ -Globulin nachzuweisen sein. Es ist wohl möglich, daß ein totaler Verlust der γ -Fraktion als lebensbedrohend betrachtet werden muß. Man hat noch nicht entscheiden können, ob die Störung als Folge eines Fehlens von Plasmazellen, also gewissermaßen als morphologische Mißbildung zu betrachten ist, oder ob sie durch funktionelle Schwäche der gemeinsamen „Matrize“ für die Gamma-globulinbildung zu erklären ist. Weitere Untersuchungen hierüber sollten mehr Licht auf das Problem Plasmazellen und Antikörper werfen können. Wahrscheinlich gibt es auch eine erworbene Form, die später im Leben auftritt und auch Frauen befällt.

Stoffwechsel der Eiweiße und Aminosäuren

Klinischer Teil

Von

Jan Waldenström

Losung zusammen Da das Porphyrin normal ist, wird die Sichelzellenanämie durch eine Störung der Bildung vom Globin, d. h. vom Proteinteil des Hämoglobins erklärt.

Schon früher hatten Genetiker (NEEL (30)) erkannt, daß nur bei Homozygotie die Sichelzellenanämie entsteht. Beim Heterozygoten findet man nur bei genauen Laboratoriumsuntersuchungen die Tendenz zur Bildung von Sichelzellen. Durch Papierelektrophorese konnte jetzt gezeigt werden, daß Heterozygote etwa 30% pathologisches Hämoglobin in ihren Erythrocyten haben. Bei Homozygoten ist der Prozentsatz dagegen 80–90%. Dabei entsteht eine Anämie. Diese Resultate sind von der allergrößten Bedeutung, da sie zeigen, wie sich bei diesen chemischen Mischbildungen Hetero- und Homozygotie quantitativ ausdrücken.

Andere Abweichungen des Globins wurden auch nachgewiesen und mit bestimmten erblichen Blutkrankheiten in Verbindung gesetzt (SINGER) (31).

Vehikelfunktion der Bluteiweißkörper

BRUNHOLD (28–32) war der erste, der das Prinzip der *Vehikelfunktion* der Serum-eiweißkörper deutlich erfaßt hat, von ihm stammt auch die treffende Bezeichnung. Manche kleinen Moleküle wurden einfach durch das glomeruläre Filter aus dem Plasma „herausgeseiht“, wenn sie nicht an ein großes Molekül gebunden waren. Die Bindung ist entweder als reine Adsorption aufzufassen, oder sie ist streng spezifisch, wobei ein gewisses Protein, z. B. das Transferrin für Eisen, als Vehikel wirkt. Die Transportfunktion der Serum-eiweißkörper wurde von BENNHOLD zuerst sehr schön mit Farbstoffen demonstriert. Er konnte aber beweisen, daß sie auch für körpereigene Substanzen gilt. Später wird diese Frage eingehend erörtert, hier soll nur angedeutet werden, daß Ionen wie Eisen (Transferrin), Kupfer (Albumin Coeruloplasminsystem), Calcium (Albumin), Zink (β Globulin), Thyroxin (α Globulin), Fette (β Globulin), Bilirubin (Albumin), Heilmittel wie Sulfonamide, Penicillin usw. sowie Polysaccharide an Eiweiß gebunden transportiert werden.

Unter den Blutproteinen mit Vehikelfunktion nimmt das sogenannte *Transferrin* oder *Siderophilin* eine besondere Stellung ein. Es wurde von HOLMSTED und LAURELL (33) nachgewiesen, daß Eisen, wenn es dem Serum zugesetzt wird, sich mit Eiweiß verbindet, aber nur bis zu einer gewissen Grenze, die bei etwa 300 γ Eisen pro 100 cm³ Serum liegt. Die Farbe der Lösung verändert sich auf Eisenzusatz deutlich, so daß das Serum gelblich-rot erscheint. (Dasselbe Phänomen wurde übrigens von SCHABO und CAROLINE (34) für das sogenannte Conalbumin im Eiereiweiß nachgewiesen.) Das eisenbindende Protein wandert mit den β Globulinen. Sein Molekulargewicht ist ungefähr 90 000. Es kann als Eisenverbindung gut kristallisiert werden (LAURELL) (33). Von KOECHLIN (36) wurde es eisenfrei kristallisiert. Die Bindung des Eisens wird stark vom pH beeinflusst. Das Transferrin ist offenbar spezifisch auf Eisen eingestellt. Die obere Grenze der normalen Transferrinkonzentration im Serum entspricht einer Eisenbindungsfähigkeit von 315 γ % Eisen. Die Transferrinkonzentration wird immer als Eisenbindungsfähigkeit ausgedrückt.

WALLENIUS (37) hat versucht, die Verteilung des Plasmaeisens zwischen verschiedenen Serumproteinfraktionen mit radioaktivem Eisen zu studieren. Das β Globulin (= Transferrin) war offenbar die einzige Transportform des Serumeisens. Ferritin kommt im normalen Plasma nicht vor. Auf die Bestimmungen des Serumeisens im Plasma soll hier nicht eingegangen werden. Diesbezüglich wird auf das einschlägige Kapitel (S. 835) sowie die Übersicht von LAURELL 1952 (38) hingewiesen. Es soll nur

Plasmaproteine

Methoden

Eine zusammenfassende Darstellung der Klinik und Symptomatologie der Störungen des Eiweißspiegels im Blute sollte vielleicht mit einer kurzen Übersicht über die wichtigsten diesbezüglichen Untersuchungsmethoden im klinischen Laboratorium beginnen. Die wichtigsten wissenschaftlichen Charakterisierungsmethoden (8—11 und 17) sind Fraktionierung der Eiweißkörper in Albumin, α , β und γ Globuline mit der freien Elektrophorese nach TISELIUS (1) sowie die Bestimmung der Sedimentationskonstanten der Eiweißfraktionen in der Ultrazentrifuge nach SVEDEBERG (2). Bei der letzteren Methode wird das Serumprotein in drei Komponenten zerlegt, die 4,5 S, die 7 S und die 20 S Komponente die ein Molekulargewicht von etwa 70000, 150000 und einer Million aufweisen. Freie Elektrophorese und Ultrazentrifuge gehören aber in das wohl eingerichtete, physikalisch-chemische Laboratorium und können nur für spezielle Zwecke verwendet werden. Für klinische Zwecke ist die freie Elektrophorese in den letzten Jahren durch die Elektrophorese auf Papier oder auf anderem weitgem. festem Substrat, z. B. Stärke, weitgehend ersetzt worden (3—7). Die Resultate mit den hier genannten Fraktionierungsmethoden werden in der Darstellung eingehend diskutiert, da sie die Grundlage für unsere Charakterisierung der Serum-eiweißkörper durch Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld und Molekülgröße sind.

Der Kliniker braucht vor allem einfache Methoden, die nicht zu kostspielig und zeitraubend sind. In dieser Hinsicht nimmt die Blut(Erythrocyten-)senkungsreaktion (ESR) einen besonders wichtigen Platz ein. Schon FAURÆUS (1921) (12) konnte zeigen, daß wahrscheinlich eine Proteinfraction, nämlich das Fibrinogen, für die sehr bedeutende Senkungsbeschleunigung bei der Pneumonie verantwortlich ist. Durch spätere Untersuchungen wurde festgestellt, daß die Blutsenkung bei akuten Zuständen meistens durch Zunahme des Fibrinogens und (oder) des α_2 Globulins verursacht wird. Die chronisch erhöhte Senkung beruht fast immer auf einer Zunahme des γ Globulins.

Für die genauere Analyse der Bluteiweißkörper gibt es eine Reihe von einfachen Methoden, die wertvolle Aufschlüsse geben. Von BING (13) wurde 1936 die Formolgelreaktion aus der Tropenmedizin in Europa eingeführt. Er konnte zeigen, daß bei positiver Formolgelreaktion, d. h. schneller Gelierung des Plasmas (aber nicht des Serums) auf Formalinzusatz ein hoher Fibrinogengehalt vorliegt. Wenn das Serum schnell geliert, ist ein Globulin vermehrt. Später haben verschiedene Untersucher gefunden, daß die Geschwindigkeit der Formolgelreaktion meistens dem Gehalt an γ Globulin parallel geht. In gewissen Fällen verursacht auch die β Fraktion eine schnelle Gelierung.

Die meisten der sogenannten Labilitätsproben des Serums sind nur qualitative Indikatoren der Serumzusammensetzung, die sowohl eine Globulinzunahme als auch eine Abnahme des Albumins anzeigen können (siehe z. B. (13a)). Dies gilt vor allem von der in Europa sehr verbreiteten Takatareaktion und von der in Amerika viel benutzten Hangerschen Probe. Diese Proben wurden anfangs als „Leberproben“ aufgefaßt, wo

Lipoproteine

Ganz besonders wichtig ist die Transportfunktion für Substanzen, die an sich nicht wasserlöslich sind, aber im Blut in Lösung gehalten werden müssen. Dies ist vor allem für die Fette, die im Blut teilweise als Lipoprotein zurückgehalten werden. Die größte Menge des Nahrungsfettes wird aber in Form kolloider Partikelchen — Chylomicronen — im Blut transportiert. Die Lipoproteine sind deshalb kaum als primäre Transportform des Neutralfettes zu betrachten. Das Cholesterin wird teilweise als Lipoprotein transportiert. Es ist noch vollkommen offen, wie die Verbindung zwischen Lipoid und Protein zustande kommt.

Es sind wie überall in der Lehre von den Blutproteinen, drei Methoden die für das Studium der Lipoproteine von ausschlaggebender Bedeutung waren, die Elektrophorese, nach TISELIUS frei, oder an festem Substrat (Papier, Stärke usw.) die Ultrazentrifugierung entweder mit Bestimmung der Sedimentation oder der Flotation (GORMAN und seine Gruppe) und zuletzt die Fällung der Proteinfractionen nach COHN und ihre Modifikationen.

Der erste, der sich für eiweißgebundenes Fett (Lipoproteine) interessierte, war VACHSBOEUF (44), der schon im Jahre 1929 durch fraktionierte Fällung ein Protein aus Pferdeblut darstellen konnte, das einen konstanten Fettgehalt hatte (Coenapsin) (S. 62). Diese Fraktion, die cholesterinfrei war, erwies sich später als ein α Globulin. Die nächste Stufe in unserer Erkenntnis wurde durch die Zusammenarbeit von BLISS und TISELIUS (45) erreicht. Diese Forscher fanden, daß im Menschenplasma nicht nur die α Fraktion, sondern auch die β Fraktion des Globulins bedeutende Mengen von Fett enthält. Sie konnten aber auch kleine Mengen von Fett im Albumin und in der γ Fraktion nachweisen. Somit war erwiesen, daß der größte Teil des eiweißgebundenen Fettes in den α und β Fraktionen zu finden ist. Diese Tatsache ist in allen weiteren Untersuchungen bestätigt worden.

Bei Versuchen in der Ultrazentrifuge über die Molekulargröße der verschiedenen Eiweißkörper im Blute hat PEDERSEN (46) gefunden, daß eine besondere Komponente, die er mit X bezeichnete, sehr fettreich war. Diese Fraktion ist elektrophoretisch größtenteils ein β Globulin, das bei der COHNschen Fraktionierung in der Fraktion III—0 geht. PEDERSEN studierte ihre Eigenschaften bei wechselnder Dichte der Lösung und fand, daß die langsame Sedimentation nicht mit einem kleinen Molekulargewicht zu erklären war. Dies war im Gegenteil sehr groß, 10^6 . Dagegen ließ das spezifische Gewicht des Moleküls sehr nahe an dem der Lösung, 1,03. Die Frage wurde in großem Maßstabe von GORMAN (47) und seiner Gruppe in Berkeley, Cahill, na, aufgegriffen, die zeigen konnten, daß die Flotation, d. h. das Aufsteigen der leichten fetthaltigen Partikel bei der Ultrazentrifugierung, d. h. das Aufsteigen der Sahne aus Milch) besser analysiert werden kann, wenn man Verdünnungen des Plasmas mit Salzlosungen geeigneter Konzentration bereitet. (In diesem Zusammenhang sollen einige methodische Bemerkungen gemacht werden. S_{20} bedeutet Sedimentationskonstante bei 20°. Sie wird in Svedbergeneinheiten (S) ausgedrückt. S_{20} wird nur bei den Lipoproteinen verwendet, weil sie die einzigen Proteine sind, die die Oberfläche steigen können.) Durch Verwendung von verschiedenen Verdünnungen konnte die Gruppe in Berkeley nachweisen, daß es anscheinend eine ganze Reihe von Molekulargrößen bei diesen flotierenden Proteinen gibt, die durch S_{20} -Werte zwischen 2 und 40 repräsentiert werden. Ob diese Unterschiede tatsächlich eine chemische Ursache haben oder ob sie nur fließende Übergänge bei wechselnder Aggregation ausdrücken, muß noch erwiesen werden. Was aber großes Aufsehen erregt hat und die

pathische“ oder als symptomatische betrachtet werden. In diesem Abschnitt werden die genetisch bedingten Störungen behandelt (siehe auch S. 486).

Zuerst aber eine rein prinzipielle Diskussion des Begriffes „chemische Mißbildungen“ oder „*inborn errors of metabolism*“, „angeborene Stoffwechselstörungen“. GARROD (20) Diese Krankheiten, bei denen offenbar der normale Stoffwechsel an irgendeinem Punkt unterbrochen ist, haben viel zum biochemischen Verständnis des metabolischen Geschehens beigetragen. Die mit ihnen gewonnenen Einsichten sind erst durch die neuen Isotopenuntersuchungen ergänzt worden. Neue genetisch bedingte Stoffwechselkrankheiten werden immer noch entdeckt, analysiert und in ihrem Erbgang festgestellt.

Manchmal gelingt es, die Natur der Stoffwechselstörung so weit aufzuklären, daß die Ursache festgestellt werden kann. Es stellt sich dabei sehr oft heraus, daß ein bestimmtes Enzym in seiner Funktion gestört ist. Auch gibt es eine Reihe von Krankheiten, die als verminderte Produktion irgendeines spezifisch wirkenden Proteins gedeutet werden können, z. B. die Hämophilie. Da die Enzyme auch Proteine sind, ist es verlockend die ganze Gruppe der chemischen Mißbildungen als primäre Störungen der Synthese jeweils eines bestimmten Eiweißkörpers zu betrachten. Dies gewinnt Bedeutung durch die heutige Erkenntnis, daß den Genen eine wichtige Funktion bei der Bildung von Proteinen zukommt. Es wird heute allgemein diskutiert, ob im Genmolekül die Nucleinsäure allein eine Art Matrize für die Eiweißbildung ist oder ob sie dabei immer mit Eiweiß verbunden bleibt. Wenn diese Frage auch noch nicht gelöst ist, kann man doch sagen, daß wahrscheinlich jedem spezifischen Enzym ein besonderes Gen entspricht. Diese Erkenntnis wurde vor allem durch die geistreichen Studien über die Biochemie der Neurosporamutanten von BEADLE (21) gewonnen. Man kann wohl sagen, daß dieses Studium der genetischen Kontrolle des Stoffwechsels auch für das Verständnis vieler Krankheitsbilder grundlegend geworden ist. Der Stoffwechsel des Menschen wird von einem durch Gene kontrollierten Enzymmosaik geleitet. Die chemischen Mißbildungen sind deshalb in der Regel durch den Verlust einer „Proteinmatrize“ zu erklären.

An dieser Stelle sollen die Störungen des Stoffwechsels der Kohlenhydrate, Lipide, Pigmente usw., die durch angeborene Minderwertigkeit von Enzymsystemen hervorgerufen sind, nicht behandelt werden. Es wird lediglich ein allgemeines Schema für die Manifestationsweise der angeborenen Stoffwechselstörungen gegeben (Abb. 73).

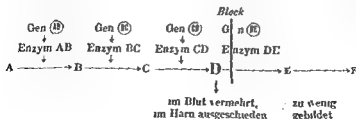


Abb. 73 Schema einer angeborenen Stoffwechselstörung. Diesem Schema

aufliegt. Die Therapie besteht in Zufuhr von E, das normal zu F weiter verändert wird.

tionen für endokrine Zustände ist noch keineswegs geklärt, sollte sich aber in fruchtbarem Feld für weitere Forschungen erweisen.

In letzter Zeit ist das Interesse für Kohlenhydrate, die an Eiweiß gebunden vorkommen sehr groß geworden, vor allem die Frage nach der Bedeutung der Glykoproteine bei Zuständen mit Inflammation oder Gewebszerfall ist für den Arzt wichtig. Schon 1930 (52) wurde erkannt, daß es ein sogenanntes „akutes Phasen Globulin“ gibt, das bei akuten Infektionen in vermehrter Menge vorkommt. Besonders von HEDLUND (54) wurde diese Fraktion untersucht, wobei die Eigenschaft bestimmte Pneumococcentypen zu agglutinieren, für ihre Bestimmungsmethode maßgebend war. Später stellte sich heraus, daß das in Amerika beschriebene „C-reactive protein“ wahrscheinlich mit diesem akuten Phasenglobulin identisch oder wenigstens nahe verwandt ist. Die amerikanischen Autoren haben das „C-reactive Protein“ kristallisiert. Der Leser wird für das Studium dieser Frage auf die Arbeit von McCARTY (53) verwiesen. Durch Antiseren wurde nachgewiesen, daß diese Proteinfraction wahrscheinlich kein normaler Plasmapbestandteil ist, sondern erst bei Infektionen entsteht. HEDLUND (54) studierte die Frage sehr eingehend. Er konnte zeigen, daß das akute Phasenglobulin (aPG) bei den meisten fieberhaften Krankheiten in vermehrter Menge nachzuweisen ist. Auch bei akuten Polyarthritiden läßt es sich manchmal bei der FSR kommt langsamer zustande als die Vermehrung des aPG. Die Vermehrungen des α Globulins bei Nephrose veranlassen keine Zunahme des aPG. Beim Herzinfarkt ist die Reaktion positiv. Ganz neu ist eine Untersuchung, die die frühere Lehre von der Zugehörigkeit des aPG zu der α Fraktion erschüttert. Es wurde nachgewiesen, daß das aPG mit der γ Fraktion wandert. Die Mitteilungen über die Natur der Proteinfraction hatten hauptsächlich eine indirekte Stütze. Mit Elektrophorese auf festem Substrat (Starke) wurden verschiedene Elektrophoreseraktionen auf aPG Gehalt titriert, es wird behauptet, daß dieses Protein in der γ Fraktion vorhanden ist (54a).

Die Stellung des Haptoglobins scheint noch nicht endgültig geklärt zu sein. Dieses Globulin soll in der α Fraktion enthalten sein und gehört zu den Glykoproteinen. Seine Affinität zum Hämoglobin wurde von POLOVOWSKY (55) nachgewiesen und sein Vorkommen in der Klinik gemeinsam mit JAYLE untersucht.

Fruher wurde auch von kohlenhydratbindendem Albumin gesprochen. Es hat sich aber herausgestellt, daß diese Glykoproteinfraction wahrscheinlich durch ungenügende Abtrennung der α Globuline vom Albumin bei den Fällungsreaktionen entstanden ist. Die Fraktionen von McMEIKIN und von ЛЕВЫХ waren somit elektrophoretisch nicht Albumin, sondern α_1 Globulin. Andere α Globuline mit hohem Gehalt an Kohlenhydraten wurden besonders von BLIX und seiner Gruppe studiert. Sie enthalten ungefähr 30% Kohlenhydrate hauptsächlich als Hexose und Hexosamin. Die von BLIX (1954) zuerst beschriebene Sialinsäure scheint bei diesen Kohlenhydraten eine große Rolle zu spielen. In der γ Fraktion sind gewöhnlich nur wenige Kohlenhydrate vorhanden. Dagegen ist die α_2 Fraktion reich an Kohlenhydraten und auch in der β Fraktion werden sie gefunden. Bei pathologischen Globulinvermehrungen sind Unterschiede in dem KH Gehalt von Bedeutung, auch bei der Hypergammaglobulinämie. Eine gründliche Durcharbeitung dieses Gebietes mit Hilfe der Papierelektrophorese wird von großer klinischer Bedeutung sein. Grundlage des Nachweises der Glykoproteine auf dem Papier sind ihre Oxydierbarkeit durch Perjodsäure und die Färbbarkeit des Oxydationsproduktes durch Schiff's Reagens. Es ist

BEVNHOLD (25) hat 1954 den Fall einer gesunden Frau beschrieben bei der kein Serumalbumin zu finden war (§ 466). Die Untersuchung einer Reihe von Eiweißsubstanzen mit spezifischer Wirkung, die in der Albuminfraktion vorkommen wäre bei solchen Kranken wichtig.

Mit Ausnahme des Antihämophobieglobulins, das wohl gewissermaßen selbst als Enzym funktioniert, sind alle bis jetzt genannten Krankheiten nicht als Störungen der Enzymsynthese sondern des Proteinaufbaues zu betrachten. Japanische Forscher (21) haben ein Krankheitsbild beobachtet, das als Wegfall der katalasefunktion im Blut gedeutet wird. Es wurde die Beobachtung gemacht, daß bei einem Kranken mit nekrotischen Geschwüren im Mund beim Spülen mit Wasserstoffperoxyd kein Schäumen auftrat. Es zeigte sich, daß im Blut des Kranken die katalase fehlte. Andere Mitglieder derselben Familie hatten ebenfalls nekrotische Prozesse in der Mundhöhle und zeigten auch einen Mangel an katalase. Das Krankheitsbild wird *katalasämie* genannt und ist bis jetzt nur aus Japan beschrieben. Es wird wohl heimlich recessiv vererbt.

Eine andere Krankheit, bei der ein besonderes Enzym fehlt, ist die *idiopathische Methämoglobinämie* (§ 794) bei der offenbar eine Reductase, die normalerweise das Methämoglobin zu Hämoglobin reduziert, nicht gebildet wird (GROSS) (27).

BEVNHOLD (28, 32) war der Erste, der die Fehlfunktion der Bluteiweißkörper kannte und studierte. Seit seinen ersten Arbeiten wurden eine Reihe von spezifisch bindenden Eiweißkörpern gefunden. Am besten untersucht sind vielleicht die mit metallbindenden (Eisen, Kupfer, Zink) Globuline. Das kupferhaltige Protein, das man als Coeruloplasmin hat, im letzten Jahr eine gewisse klinische Bedeutung erlangt. Es hat sich gezeigt, daß bei der erblichen Wilsonschen Krankheit mit Basalganglienschäden und Lebercirrhose offenbar diese Fraktion stark vermindert ist (48). Sicher gehört zu dem Bild auch andere Störungen, wie z. B. eine Veränderung der renalen Tubulusfunktion, aber es ist möglich, daß eine mangelhafte Coeruloplasminsynthese die primäre Ursache ist. Die bedeutenden Ablagerungen von Kupfer in der Leber können möglicherweise die Lebercirrhose erklären. Auch die Basalganglienschädigung wird neuerdings als Folge einer chronischen Kupfervergiftung angesehen. Wahrscheinlich sind die Verhältnisse etwas verwickelter, da das Coeruloplasmin Kupfer sehr fest bindet und deshalb nicht mit dem Transferrin verglichen werden kann. Das lose gebundene Kupfer wird im Albumin angetroffen (§ 461).

Neuerdings ist es gelungen, die Ursache der Wilsonschen Krankheit zu klären.

Krankheiten

Krankheiten

PAULING merkt an:

Eiweißmolekülkrankhafte Zustände hervorrufen können. Wie auf so vielen anderen Gebieten der klinischen Proteinforschung war es die Elektrophorese, die hier die Zusammenhänge klärte. Besonders die neue Technik der Papierelektrophorese war von maßgebender Bedeutung. PAULING und seine Schule untersuchten die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit von Hämoglobin bei verschiedenen Blutkrankheiten des Menschen. Es stellte sich heraus, daß bei der Sichelzellenanämie ein Hämoglobin vorkommt, das eine besondere Wanderungsgeschwindigkeit hat und sich somit von dem normalen Hämoglobin trennen läßt. Es wurde weiterhin gefunden, daß dieses pathologische Hämoglobin in reduziertem Zustand eine andere Molekülform hat als das normale. Die Bildung der Sichelzellen unter Luftabschluß hängt mit dieser Veränderung der Molekülform des reduzierten Hämoglobins in gesättigter

Serumalbumin

Die Pathologie des Albumins besteht fast ausschließlich in einer Herabsetzung des Gehaltes, hängt also wahrscheinlich mit einer mangelhaften Synthese zusammen. Eine pathologische Vermehrung des Albumins gibt es nicht. Bei Hypalbuminämie entsteht meist eine Verminderung des Gesamteiweißes im Blut, weil das Albumin den größten Teil der Serumproteine ausmacht. Es gibt aber auch zahlreiche Fälle, in denen ein niedriger Albumingehalt mit starker Globulinvermehrung verbunden ist. Unter solchen Umständen kann das Gesamtprotein sogar erhöht sein (Tab. 70). In diesen Fällen deckt erst eine genauere Untersuchung die wirkliche Lage auf. Beispiele einer solchen Störung sind die Lebercirrhosen, manche Fälle von schwerer Kollagenose sowie viele Myelome. Bei der Inanition und beim nephrotischen Zustand wird der Gesamtproteinwert niedrig. Es ist aus dem Gesagten offenbar, daß der in der älteren Literatur oft angegebene Albumin-Globulin-Quotient (A/G) wertlos ist, da die verschiedensten Störungen denselben Wert hervorbringen können! Überhaupt sollten niemals Prozentwerte, sondern nur Absolutwerte der verschiedenen Eiweißfraktionen angegeben werden.

Die schwerste Störung der Albuminsynthese führt zum Fehlen dieser Eiweißfraktion. Erst 1954 hat BENNHOLD (25) eine Patientin gefunden, deren Serum überhaupt kein Albumin enthält. Es ist möglich, daß dies ein genetisch bedingter Zustand ist. Über die näheren Symptome einer solchen Störung sind wir noch ungenügend unterrichtet. Es handelte sich um eine 30jährige Handarbeiterin, bei der eine Elektrophorese des Serums durchgeführt wurde, um eine erhöhte Blutsenkungsreaktion zu klären. Dabei wurde gefunden, daß das Serum kein Albumin enthielt. Die absoluten Globulinwerte waren normal. Eine positive Takatareaktion, eine Hypocalcämie von 8 mg% sowie ein Kongorot-schwund von 61% gehörten mit zum Bilde. Ödeme sowie Zeichen einer Leber- oder Nierenschädigung waren nicht vorhanden. Zufuhrtes Albumin soll langsamer als normal aus dem Kreislauf verschwinden.

Unser Wissen über Gründe und Folgen einer Verminderung des Serumalbumins sind recht vollständig, da Verminderungen geringeren Grades ein sehr gewöhnliches Symptom sind. Am übersichtlichsten sind die Verhältnisse wohl bei der schweren Inanition. Bei modernen Untersuchungen über den Hungerzustand wurde behauptet, daß man eine bestimmte Grenze finden konnte, bei der der Albuminwert so niedrig geworden ist, daß sogenannte Hungerödeme entstehen. Es hat sich aber später gezeigt, daß eine solche Grenze nicht nachweisbar ist. Es gibt Hungerfälle mit schweren Ödemen ohne starke Herabsetzung des Albumins, andererseits gibt es schwere Hypoalbuminämien ohne Ödem (HOTTINGER und Mitarbeiter (61)). Offenbar sind hier eine Reihe von Faktoren, wie z. B. der Bestand an Vitamin B₁₂ wirksam. Wir konnten in Zusammenarbeit mit PEDERSEN 1949 (62) einen Fall von schwerster Hypoproteinämie nach einer langwährenden, durch einen Abdominaltyphus hervorgerufenen Inanitionsperiode beobachten. Der Kranke hatte mehrere Monate nicht essen können und wurde in einem elenden Zustande ins Spital eingeliefert. Hier fand man eine Hypoproteinämie von 2,8 g/100 cm³. Die Verteilung der verschiedenen Fraktionen zeigen Abbildung 74 und Tabelle 70. Sowohl das Albumin als auch das γ -Globulin — bestimmt mit freier Elektrophorese nach Tiselius — hatten stark abgenommen. Dagegen waren α - und β -Globuline nicht vermindert. Alle unsere Bemühungen durch proteinreiche Nahrung, Plasmainfusionen usw. die Proteinsynthese zu fördern, waren vergebens. Das Gewicht des Kranken nahm stetig zu, was durch enorme Ödeme zu erklären war. Auffalligerweise konnte durch Quecksilberdiuretika eine erhöhte Diurese

BEAUCHOLD (25) hat 1954 den Fall einer gesunden Frau beschrieben, bei der kein Serumalbumin zu finden war (S 466). Die Untersuchung einer Reihe von Eiweißsubstanzen mit spezifischer Wirkung, die in der Albuminfraktion vorkommen, wäre bei solchen Kranken wichtig.

Mit Ausnahme des Antihämophilieglobulins, das wohl gewissermaßen selbst als Enzym funktioniert, sind alle bis jetzt genannten Krankheiten nicht als Störungen der Enzymsynthese, sondern des Proteinaufbaues zu betrachten. Japanische Forscher (26) haben ein Krankheitsbild beobachtet, das als Wegfall der Katalasefunktion im Blut gedeutet wird. Es wurde die Beobachtung gemacht, daß bei einem Kranken mit nekrotischen Geschwüren im Mund beim Spülen mit Wasserstoffperoxyd kein Schäumen auftrat. Es zeigte sich, daß im Blut des Kranken die Katalase fehlte. Andere Mitglieder derselben Familie hatten ebenfalls nekrotische Prozesse in der Mundhöhle und zeigten auch einen Mangel an Katalase. Das Krankheitsbild wird *Akatalasämie* genannt und ist bis jetzt nur aus Japan beschrieben. Es wird wahrscheinlich rezessiv vererbt.

Eine andere Krankheit, bei der ein besonderes Enzym fehlt, ist die *idiopathische Methämoglobinämie* (S 791), bei der offenbar eine Reductase, die normalerweise das Methämoglobin zu Hämoglobin reduziert, nicht gebildet wird (Ginsow) (27).

BEAUCHOLD (28, 32) war der Erste, der die Viskositätsfunktion der Bluteiweißkörper erkannte und studierte. Seit seinen ersten Arbeiten wurden eine Reihe von spezifisch stoffbindenden Eiweißkörpern gefunden. Am besten untersucht sind vielleicht die drei metallbindenden (Eisen, Kupfer, Zink) Globuline. Das kupferhaltige Protein, das sogenannte Coeruloplasmin, hat im letzten Jahr eine gewisse klinische Bedeutung erlangt. Es hat sich gezeigt, daß bei der erblichen *Wilsonschen Krankheit* mit Basalinghienstörungen und Lebercirrhose offenbar diese Fraktion stark vermindert ist (40). Sicher gehören zu dem Bild auch andere Störungen, wie z. B. eine Veränderung der renalen Tubulusfunktion, aber es ist möglich, daß eine mangelhafte Coeruloplasminsynthese die primäre Ursache ist. Die bedeutenden Ablagerungen von Kupfer in der Leber können möglicherweise die Lebercirrhose erklären. Auch die Basalinghien-schädigung wird neuerdings als Folge einer chronischen Kupfervergiftung angesehen. Wahrscheinlich sind die Verhältnisse etwas verwickelter, da das Coeruloplasmin Kupfer sehr fest bindet und deshalb nicht mit dem Transferrin verglichen werden kann. Das lose gebundene Kupfer wird im Albumin angetroffen (S 451).

Neuerdings hat der Proteinchemiker PAULING (29) mit dem Ausdruck „Molekularkrankheiten“ einen neuen Begriff in die Medizin eingeführt. Die bisher aufgeführten Krankheiten sind zwar gewissermaßen auch als molekularbedingt zu deuten, aber PAULING meint mit seinem Begriff offenbar, daß ganz kleine Veränderungen in

mangelnder Bedeutung. PAULING und seine Schule untersuchten die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit von Hämoglobin bei verschiedenen Pathologien des Menschen. Es stellte sich heraus, daß bei der Sichelzellenanämie ein Hämoglobin vorkommt, das eine besondere Wanderungsgeschwindigkeit hat und somit von dem normalen Hämoglobin trennen läßt. Es wurde weiterhin festgestellt, daß dieses pathologische Hämoglobin eine besondere Form mit d

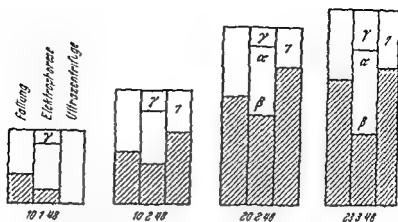


Abb. 74. Regeneration der verschiedenen Serumproteinfraktionen bei dem Kranken mit Hungerödemen. Der niedrigste Gesamtproteinwert (links) ist 28%, der höchste 73% (nach PEDERSEN und WALDENSTROM)

hervorgerufen werden. Eines Tages stellte der Kranke das Bild seiner Braut auf den Nachttisch und damit war die Abneigung gegen Nahrung verschwunden. Sein App. ist war ausgezeichnet. Anfangs nahm er an Gewicht stark ab, eine Folge der Ödemausschwemmung. Die Serumproteine wurden rasch normalisiert (Abb. 74). Nach sechs Wochen waren die Werte ungefähr normal. Von WALLENIUS (63) konnte die Bildung von Antikörpern gegen Typhus genau untersucht werden (Abb. 75). Im eiweißarmen hypoproteinämischen Stadium war der Antikörpertiter niedrig, stieg aber bei Zunahme der γ -Globuline auf pathologisch erhöhte Werte. Die Beobachtung, die von WALDENSTROM und PEDERSEN (62) auch bei anderen Hypoproteinämien gemacht wurde, daß die Synthese von α und β Globulin offenbar noch ungestört weitergeht, wenn bereits ein Mangel an Albumin und γ -Globulin zu finden ist, ist ebenfalls sehr wichtig.

Ein anderer Zustand mit bedeutender Verminderung des Gesamteiweißes ist die Nephrose. Hier wurde erstmals von ERFSTEN ein Zusammenhang zwischen Eiweißverlust im Harn, Hypoproteinämie und Ödemen vermutet. Die Verhältnisse sind aber keineswegs klar. Vor allem ist es sehr unwahrscheinlich, daß allein die auch bei schwerer Proteinurie doch recht mäßigen Verluste an Eiweiß für den Proteinmangel im Blut verantwortlich sind. Ein Gehalt von 15–30% Albumin im Harn bedeutet bei der gewöhnlich bei Nephrose vorhandenen Oligurie einen Eiweißverlust von weniger als 15 g/Tag, der bereits durch eine sehr geringe Zufuhr von Nahrungsprotein leicht gedeckt werden könnte. NOCHMAYER (64) hat von Nephrose ohne Nephrose berichtet und meint damit, daß es ein Blutproteinbild wie bei Nephrose, aber ohne Albuminurie, gibt. Es scheint jetzt ziemlich klar zu sein, daß das nephrotische Syndrom durch innere Störungen, vor allem der Albuminsynthese, erklärt werden muß. Die eigenartigen Spontanausschwemmungen von Ödem bei plötzlich eintretender starker Diurese sind noch ungeklärt und wohl am leichtesten als das Ende einer Diuresehemmung zu erklären. Der bisweilen schlagende therapeutische Erfolg von ACTH, besonders nach dem Ansetzen des Mittels, der in manchen Fällen ein bleiben der ist, wie auch wir gesehen haben, sowie die starke Diurese in einzelnen Fällen nach Gaben von Stickstoffost zeigen, daß hormonale und andere endogene Einflüsse das Bild plötzlich ändern können. Ob durch Beendigung der ACTH-Zufuhr oder durch Gaben von Cortison die Produktion von Electrocortin (Aldocortin) in der Nebennierenrinde gehemmt und dadurch die Diurese vermehrt wird, ist schwer zu beurteilen.

1 hervorgehoben werden, daß die Sättigung der eisenbindenden Kapazität des Trans-
 2 ferrins bei verschiedenen Krankheiten stark variiert. Normal ist etwa ein Drittel des
 3 Transferrins mit Eisen beladen. Bei therapeutischem Angebot kann also eine verhältniß-
 4 mäßig große Menge von Eisen gebunden werden. Gerade das Gegenteil sieht man
 bei der Hämochromatose, wo fast das gesamte Transferrin mit Eisen ständig beladen
 ist. Hier wird deshalb auch ein kleiner Überschuß an Eisen nicht mehr durch Eiweiß
 gebunden. Bei intravenöser Zufuhr treten deshalb schnell toxische Symptome auf. Nur
 bei drei Zuständen ist die Gesamtmenge des Transferrins vergrößert und zwar in den
 letzten Monaten der Schwangerschaft (450 $\gamma\%$ Eisen) bei akuter Hepatitis und bei
 chronischem Eisenmangel. Bei der letzteren Krankheit ist der Serumeisenspiegel so
 niedrig, daß nur ein geringer Teil (1/10—1/20) des Transferrins mit Eisen beladen ist.
 Bei großem Eisenverbrauch, d. h. bei starker Blutneubildung, z. B. bei der perniziösen
 Anämie in Remission sinkt das Serum Eisen auf niedrige Werte. Bei schlechter Blutneu-
 bildung, z. B. bei der unbehandelten Perniciosa, ist das Serum Eisen oft erhöht, fällt aber
 beim Eintreten eines hohen Fiebers schnell ab. Die Transferrinmenge bleibt bei der
 perniziösen Anämie etwa normal. Es wird also deutlich, daß der Verbrauch von Eisen
 im Knochenmark oder in anderen Organen (Reticuloendothel?) zwar den Serum Eisen-
 spiegel regelt, das Transferrin jedoch nicht stark beeinflußt (S. 838). Bei der akuten
 Hepatitis in der zweiten bis fünften Woche sind Serum Eisen und Transferrin gleich-
 zeitig erhöht. Diese Tatsache, für die noch keine Erklärung gefunden wurde, zeigt
 deutlich, daß die Leber am Eisenstoffwechsel beteiligt ist. Der Eisengehalt unterliegt
 sicheren Tagesschwankungen, wobei offenbar die Bindungsverhältnisse wechseln
 (V. AHLQUIST) (39).

Kupfer wird offenbar primär an das Albumin gebunden, geht aber dann relativ
 rasch in die α_2 -Fraktion über unter Bildung von Coeruloplasmin. Bei der Wilsonschen
 Krankheit ist diese Synthese behindert und radioaktives Kupfer bleibt abnorm lang
 in der Albuminfraktion (BEARY und KUNKEL (40), GUBLER et al. (41)).

Wie bekannt, kommt das Calcium im Plasma in zwei Formen vor: ionisiert und
 nicht ionisiert. Die letztere Form ist hauptsächlich an Carboxylgruppen verschiede-
 ner Eiweißstoffe gebunden. Das Albumin hat das höchste Bindungsvermögen für
 Calcium. Das γ -Globulin dagegen bindet wenig. Eine nähere Diskussion dieser wich-
 tigen Verhältnisse findet man auf S. 869, außerdem bei GUTMAN (42). Es gibt keine

daß ein Mitglied der α -Fraktion ein spezifisches Bindungsvermögen für Thyroxin
 besitzt und so mit dem Transferrin vergleichbar ist. Mit radioaktivem Jod markiertes
 Thyroxin wandert, wenn es dem Serum zugesetzt wird, mit dem α -Globulin. Das
 Bindungsvermögen dieses α -Globulins für Thyroxin ist offenbar beschränkt, ähnlich
 wie das des Transferrins für Eisen (HONST (43)). Für Eisen und Jod gelten also ähn-
 liche Verhältnisse.

Bilirubin ist größtenteils an Albumin gebunden. Schon BEYTHOLD (32) konnte nach-
 weisen, daß gewisse Medikamente wie z. B. Mebrin ebenfalls an Albumin gebunden
 werden. Dies gilt nach Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Penicillin auch
 für diese Substanz.

ist dabei wahrscheinlich von maßgebender Bedeutung. Nur Studien an geeigneten Kranken mit Hilfe vom isotonenmarkiertem Eiweiß werden hier die Sachlage klären können.

Die Hypalbuminämie beim *Myelom* wird in einem speziellen Abschnitt behandelt.

Die *Lebercirrhose* war schon lange ein Beispiel für eine Krankheit mit Hypalbuminämie. Dieses Symptom ist sehr wichtig, weil es wahrscheinlich eine Rolle in der Ascitesgenese spielt. Es wurde schon hervorgehoben, daß eine positive Takatazaktion sowie andere sogenannte Kolloidstabilitätsreaktionen durch die Herabsetzung des Serumalbumins gewöhnlich bei gleichzeitiger Globulinvermehrung verursacht werden. Man nimmt an, daß die Verminderung des Albumins mit einer mangelhaften Bildung in der geschädigten Leber zusammenhängt. Dabei ist schwer zu sagen, ob die verminderte Albuminbildung eine primäre Erscheinung ist oder ob sie sekundär als Folge der vermehrten Globulinsynthese entsteht. Es gibt aber Fälle von Lebercirrhose, bei denen das Globulin kaum vermehrt ist bei bedeutender Herabsetzung des Albumins. Solche Fälle sprechen natürlich dafür, daß eine primäre Störung der Albuminbildung vorhanden ist. Der Verlauf der Hepatitis, bei der es frühzeitig zu einer Verminderung von Albumin und α_2 Globulin im Blut kommt, während die β und γ Globuline erst etwas später ansteigen (65), spricht ebenfalls dafür, daß der verringerte Albuminspiegel nicht kompensatorisch, sondern als Ausdruck einer Schädigung der Albuminsynthese zu deuten ist. Auch dieses Problem wird wohl erst durch die Zufuhr von isotonenmarkierten Proteinfraktionen gelöst werden können (Hierüber McFARLANE (65a)).

Die Bedeutung der Hypalbuminämie bei der Cirrhose für die Entstehung von Ödemen ist noch nicht erklärt. Die Hypalbuminämie wird meistens als einer der kausalen Faktoren beim Entstehen des Ascites angeführt. Andererseits muß hervorgehoben werden, daß auch große Gaben von Albumin verhältnismäßig wenig Einfluß auf den Ascites haben.

Bei gewissen Formen von chronischer Leberschädigung z. B. bei der sogenannten biliaren Cirrhose findet man oft keine Herabsetzung des Albuminwertes und der einzige pathologische Serumweißbefund ist eine bedeutende Vermehrung der β Fraktion, die mit dem vermehrten Lipoidgehalt des Plasmas in Verbindung gesetzt werden muß (ANDREWS und Mitarbeiter (66)). In solchen Fällen ist das Serum klar, nicht milchig getrübt, was mit den hohen Lecithinwerten erklärt wurde. Wieder andere Störungen der Leberfunktion wie z. B. die *cardiale Cirrhose* können eine Herabsetzung des Serumalbumins mit Hypoproteinämie hervorrufen. Besonders hochgradig kann die Hypoproteinämie bei der konstriktiven Pericarditis mit sekundärer Leberstörung werden. Hier konnte BJORK (67) nachweisen, daß die Werte nach erfolgreicher Operation wieder normalisiert werden.

Bei einer Reihe von Infektionen ist eine Herabsetzung des Serumalbumins zu finden. Die Genese dieser Störung ist nicht klar, aber es ist verlockend sie als Zeichen einer Leberschädigung zu deuten. In solchen Fällen ist die Hypalbuminämie meistens nur mäßig. Auch nach Traumen kommt ähnliches vor.

Man sollte meinen, daß herabgesetzte Serumalbuminwerte bei Darmkrankheiten häufig beobachtet werden können. Dies ist aber keineswegs immer der Fall. Auch bei chronisch diarrhoischen Zuständen kann die Resorption der Aminosäuren genügend sein. Bei gewissen Krankheiten des Dünndarmes z. B. bei der Sprue in genuiner oder symptomatischer Form, wird eine Hypoproteinämie oft nachgewiesen. Dasselbe

Diskussion auf diesem Gebiet stark leuchtete war die Ansicht der Gofmangruppe, daß gewisse Flotationswerte mit bestimmten Krankheiten zueinander in Beziehung gebracht werden können. GOFMAN und seine Mitarbeiter studierten die Veränderungen im Flotationsdiagramm bei Kranken mit Zeichen von Gefäßsklerose und verglichen die Resultate mit denen bei Gesunden. Nach ihrer Ansicht hatten die Fälle mit Atherosklerose vor allem der Coronargefäße, die sehr eingehend untersucht wurden, einen besonders hohen Gehalt an S_7 11—20 Proteinen. Diese Fraktion soll deshalb für die Entstehung der atherosklerotischen Degeneration der Gefäßwände von Interesse sein. Es kann aber noch nicht endgültig entschieden werden, inwieweit die gefundenen Tatsachen wirklich für die Pathogenese der Atherosklerose von maßgebender Bedeutung sind.

Es schien wahrscheinlich, daß eine Fraktionierung der Lipoproteine nach ihrer elektrischen Ladung, d. h. elektrophoretisch, auch für klinische Fragestellungen wichtig sein würde. Solche Arbeiten sind in den letzten Jahren sehr zahlreich erschienen. Besonders wurde das Verhalten zwischen α Lipoproteinen und β Lipoproteinen studiert. Es muß betont werden, daß es sich bei diesen Fraktionierungen nicht um chemisch einheitliche Substanzen handelt, sondern daß es mehrere α Lipoproteine bzw. β Lipoproteine gibt, die sich durch serologische Methoden trennen lassen (KNAEL 1950 (48)).

Eine Reihe von klinischen Zuständen mit vermehrtem Lipoidgehalt im Plasma wurde elektrophoretisch und mit Fällungen nach der Cohnschen Methode untersucht. Es stellte sich dabei heraus, daß die β Lipoproteinfraktion gewöhnlich stark vermehrt war, die α Lipoproteine dagegen oft vermindert waren. Daraus wurde von mehreren Autoren (BARR et al. (49)) der Schluß gezogen, daß eine Verschiebung des Verhältnisses β zu α Lipoprotein wahrscheinlich für Atherosklerose prädisponieren würde. Solche Veränderungen der Serumproteine wurden auch bei Nephrose, Myxödem und gewissen Lipoidosen gefunden, also bei Krankheiten, die angeblich für Atherosklerose prädisponieren. (Auch die Lipoproteine, die nach GOFMAN zu der wichtigen S_7 11—20 Gruppe gehören, sind Mitglieder der β Lipoproteinfraktion.) In aufschlußreiche Versuche von BARR und Mitarbeitern haben gezeigt, daß Zufuhr von oestrogenen Substanzen die Verteilung der Plasmalipide auf verschiedene Fraktionen weitgehend beeinflußt. Der Cholesteringehalt der β Fraktion nimmt ab und die α Fraktion enthält mehr Cholesterin. Nach Aussetzen der Hormonbehandlung gehen die Veränderungen wieder zurück. Diese Tatsachen wurden auch von MALM (50) und Mitarbeitern genau studiert. Von SWARTZ (51) wurde dazu eine Methode ausgearbeitet, die eine Bestimmung der Lipoproteine bei der Papierelektrophorese ermöglicht.

Neuerdings wird die Entdeckung, daß Heparin für die Klärung von lipomischem Serum von großer Bedeutung ist, sehr eifrig weiterbearbeitet (51a). Heparin beeinflußt offensichtlich die Größe der Lipoproteinaggregate. Die Klärung könnte somit als eine Verkleinerung der Partikelchen gedeutet werden. Der ganze Mechanismus ist noch nicht genau analysiert. Es scheint aber, daß noch weitere Faktoren beteiligt sind, z. B. der Heparincofaktor, der auch für die antikoagulatorische Wirkung mit verantwortlich ist.

Eine weitere wichtige Transportfunktion der Lipoproteine beruht auf ihrer Fähigkeit, fettlösliche Hormone und Vitamine im Plasma zurückzuhalten. Der Transport oestrogenen Hormone ist offenbar an ein spezifisches β Lipoprotein gebunden. Auch die Vitamine A und E sind im β Lipoprotein vorhanden. Die Bedeutung dieser Funk-

später eingehend diskutiert. Auch bei Kranken mit Lebercirrhose geht eine einmal entwickelte Hypergammaglobulinämie nur selten wieder zurück. Ob sie durch das weitere Verbleiben vom Hepatitisvirus im Körper zu erklären ist, wissen wir noch nicht. Die Gammafraktion kann nämlich auch bei der alkoholischen Lebercirrhose vermehrt sein, wenn auch durchschnittlich weniger als bei der posthepatitischen. Die Ursachen für dieses Verhalten kennen wir noch nicht, und man muß wohl zugeben, daß die diesbezüglichen Theorien grau sind. Die γ -Fraktion ist bei der Cirrhose wie bei dem Lymphogranulom breit. Eine andere chronische Infektionskrankheit mit erhöhtem γ Globulin und erniedrigtem Albumin ist Kala-azar. Auch bei der Endocarditis lenta und bei anderen langdauernden Infektionen ist die γ Globulinfraktion oft erhöht (Abb. 79).



Abb. 76 Eine Reihe typischer Papierelektrophoresediagramme des Serums bei verschiedenen Krankheiten mit gestörtem Blutweißbild

Als Reaktion auf akute Infektionen findet man dagegen meistens eine Zunahme der α Globuline, die auch bei Gewebszerfall, Infarkten, Tumoren, Frakturen vermehrt gebildet werden.

jedoch noch nicht endgültig geklärt, welche Teile der Glykoproteine hauptsächlich für die Farbreaktion verantwortlich zu machen sind.

Es soll in diesem Zusammenhange darauf hingewiesen werden, daß PEDERSEN (56) bei seiner Erforschung der ultrazentrifugalen Komponenten des Serums einen besonderen Eiweißkörper beschrieben hat — das γ -Globulin — das offenbar einen großen Kolloidhydratgehalt besitzt. Elektrophoretisch ist es ein γ -Globulin und macht beim Kuhblut einen großen Teil des Serumproteins aus. Das Molekulargewicht wurde von PEDERSEN zu 50000 bestimmt. Die bedeutende Verschiedenheit zwischen den Blutproteinen bei Kuh und Kalb zeigt, daß hier die Placentarschranke sehr dicht sein muß, was ja auch mit der Mehrschichtigkeit der Zellenmembran gut übereinstimmt. Beim Menschen dagegen, wo die Grenze nur durch die Dicke einer Zellschicht gesetzt wird, ist die Zusammensetzung der Blutproteine bei Mutter und neugeborenem Kind etwa gleich. Sogar Antikörper können wie VALQUIST (57) gezeigt hat, die Placentarschranke passieren. Die großen Moleküle in den α - und β -Fraktionen können aber wahrscheinlich nicht auf das Kind übergehen. Dies gilt auch für die Isohämagglutinine. Es scheint sicher, daß später auch Antikörper durch die Muttermilch dem Kinde passiv zugeführt werden, also während der Zeit, in der die γ -Globulinsynthese noch nicht aktiv geworden ist. Die eigene Produktion von γ -Globulin kommt wahrcheinlich erst im fünften Monat in Gang. Über Zustände mit unzureichender γ -Globulinsynthese Seite 458.

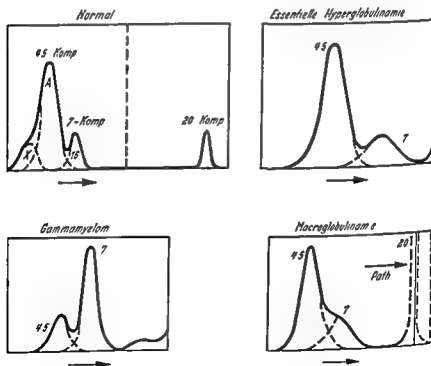
Unter den Störungen des Eiweißstoffwechsels ist die Bildung von Amyloid eine der gefährlichsten. Amyloid wurde vor genau 100 Jahren zum ersten Mal beschrieben und als Folge von chronischen Infekten, besonders nach langwierigen Eiterungen, studiert. Anfangs hat man angenommen, daß Amyloidablagerungen in den inneren Organen wie Leber, Milz, Niere irreversibel seien. Später lernte man aber die exakte klinische Diagnostik und vor allem durch die Leber- und Milzpunktion gelang es, Amyloid intra vitam nachzuweisen und sein Verschwinden bei Besserung der Grundkrankheit histologisch zu demonstrieren. H. WALDENSTROM (58—59) konnte (1927) in fünf Fällen mit ausheilenden tuberkulösen Prozessen durch Leber- und Milzpunktion ein Verschwinden des Amyloids histologisch nachweisen. Leider wurden

die Versuche in späterer Zeit nicht wiederholt, so daß wir nichts von der Veränderung der Bluteiweißfraktionen während Entwicklung und Besserung der Amyloidose wissen. Die jetzige Scheitheit von schweren fistulierenden Prozessen bei Tuberkulose oder bei septischen Infektionen macht das Studium dieser Fragen schwierig. Bei gewissen Krankheiten mit Herabsetzung von Albumin und gleichzeitiger Globulinzunahme wie z. B. Lebercirrhose kommt Amyloid offenbar nicht vor. Dagegen ist es beim Myelom gar nicht selten zu finden und auch bei der chronischen Polyarthritia kann es vorkommen. Hier ist es verlockend, das Vorkommen mit der Eiweißstörung in Verbindung zu bringen. Schwierig zu erklären ist die sogenannte primäre Amyloidose, wo die Serumproteine angeblich normal sein können. Auch ist es bekannt, daß nutritive Verhältnisse (Caseinzufuhr) von Bedeutung sind. Die Beurteilung dieser ganzen Frage wird dadurch erschwert, daß außer reinen Amyloidablagerungen gewöhnlich auch die Nierenfunktion schädigen, wodurch ein nephrosenartiges Bild entstehen kann mit großen Eiweißverlusten im Harn, durch welche die Möglichkeit sekundärer Veränderungen im Bluteiweißbild entsteht (H. FRIEDLER (60)).

ohne Purpura, später hatte sie während kurzer Zeit ein typisches Schmetterlings-
exanthem im Gesicht. Eine dritte Schwester war an klinisch typischem Lupus
erythematosus disseminatus gestorben. Eine andere Kranke zeigte seit mehreren
Jahrzehnten eine hohe Senkung. Bei ihr wurde eine gewaltige Zunahme der γ -Globu-
line nachgewiesen. Ihr Fall wurde lange Zeit als typische „essentielle Hyperglobulin-
ämie“ bezeichnet, bis ein akuter Schub von Niereninsuffizienz, von einem Schmetter-
lingsexanthem begleitet, die Sache klarte. Nach einigen Wochen war diese Episode
vorüber und die Kranke lebt seit zwei Jahren wieder symptomlos mit leichter Anämie
und starker Hypergammaglobulinämie. Es ist möglich, daß familiäres Vorkommen
bei diesen Krankheitszuständen nicht so selten ist wie man es sich heute vorstellt,
da wir mehrere familiäre Fälle dieser Art gesehen haben.

Bei diesen Kranken mit starker Gammaglobulinvermehrung wurde von uns syste-
matisch eine Reihe serologischer Reaktionen durchgeführt. Es konnte festgestellt
werden, daß eine große Zahl der Kranken Agglutination von sensibilisierten Schaf-
blutkörperchen zeigt, auch wenn sie keine Zeichen einer echten Polyarthritis haben.
Sicher spricht diese Reaktion stark für Kollagenose, ist aber durchaus nicht für
chronische Polyarthritis an sich beweisend (Sie kommt dagegen nicht beim Myelom
vor. Bei dieser Krankheit kommt als unspezifische Seroreaktion nur Vermehrung
des antikomplementären Titers vor.)

Bei einer ganzen Zahl der Kranken mit chronischer benigner Hypergammaglobulin-
ämie wurde, wie erwähnt, eine chronische orthostatisch ausgeloste Purpura gefunden.



U. no an
Er
Das
nach

fehlen, obwohl sie der β_2 und nicht der γ Fraktion angehören. Somit ist es möglich, daß rein funktionell die Grenze nicht zwischen β_2 und γ geht, sondern daß man eher von γ_1 ($=\beta_2$) und γ_2 sprechen sollte. In einem später untersuchten Fall war die β_2 Fraktion vorhanden, wenn auch in verminderter Menge.

Die weitaus bedeutungsvollste Gruppe unter den Antikörpern gehört zur γ Fraktion. Fast alle bekannten spezifischen Antikörper wurden hier gefunden und es ist eine wohlbekannte Tatsache, daß bei Krankheiten, die starke Immunisierungsprozesse auslösen wie z. B. Lymphogranuloma venereum und Kala azar, der Gehalt an γ Globulin gewaltig ansteigt, um nach erfolgreicher Behandlung wieder zurückzugehen (Abb. 79). Das Knochenmark kann in diesen Fällen von Plasmazellen durchsetzt sein, so daß sogar die Differentialdiagnose gegen Myelom schwierig ist.

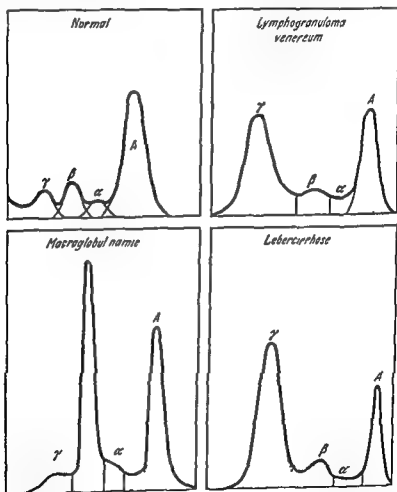


Abb. 79. Elektrophoresediagramme verschiedener Krankheiten.

Vermehrung der γ Globuline

Die wichtigsten Veränderungen bei rheumatischen Krankheiten sind von einer Krankheit der Gelenke geprägt. Das wichtigste Wort Kollagenose ist

γ Globulin wird bei den A hier =

bei den sogenannten rheumatischen Krankheiten heute allgemein bekannt. Das neue Wort heißt

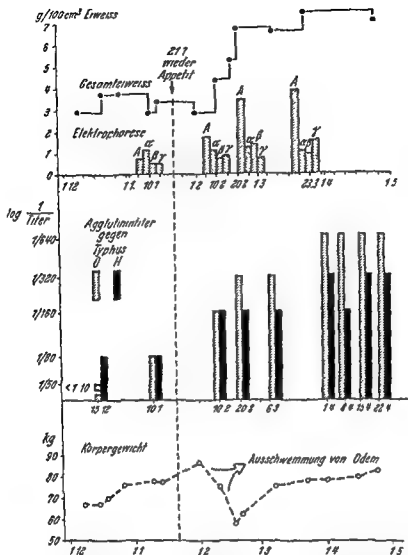


Abb 75 Verhalten der Antikörperbildung und einiger anderer klinischer Beobachtungen bei dem im Text (S. 466) und in Abb. 73 beschriebenen Patienten mit Hungerödemen (nach WALLÉNIS (63))

Es ist klar, daß eine gewisse Parallelität zwischen der Abnahme des Serumalbumins und der Ödembildung bei Nephrose besteht. Andererseits kommen auch Fälle mit niedrigem Serumalbumin ohne Ödeme vor, vor allem bei *Lupus erythematoses disseminatus*. Bei dieser Krankheit kann man extrem niedrige Albuminwerte mit kräftiger Zunahme des Globulins sehen, so daß das Eiweißbild im Blute fast demjenigen beim Myelom gleicht. Eine Ödembereitschaft braucht aber dabei nicht vorzuliegen. Auch in klinisch unklaren Fällen sieht man zuweilen bedeutende Hypalbuminämie ohne viel Ödeme und ohne beträchtliche Proteinurie. Die synthetische Funktion der Leber

Fibrinolysin zusammen. Es ist heute klargestellt, daß ein besonderes Blutungs- γ (z. B. nach großen Thoraxoperationen) durch Bildung von fibrinolytischen Faktoren hervorgerufen wird (86). Fibrinolysine können auch bei der chronischen Kollagenose (Lupus erythematodes), medullären Metastasen eines Prostatacarcinoms (TAGG) (der berühmte Fall von JURGENS und TRAUTWEIN (87) gehört wahrscheinlich hierher) und selten beim Myelom gefunden werden. Auch eine mangelhafte Retraktivität des Gerinnsels wird bei Störungen der Plasmaproteine beobachtet. Sie kommt z. B. nicht ganz selten beim Myelom vor. Doch ist die objektive Bewertung dieser Beobachtung sehr schwierig. Bei der Macroglobulinämie kommt eine besondere Art von Blutungs-bereitschaft der Schleimhäute vor. Die zwei Purpuraformen: P. hyperglobulinaemica (WALDENSTROM (72)) und P. kryoglobulinaemica werden auf Seite 474 und 483 diskutiert. Sie haben offenbar nichts mit der Blutgerinnung zu tun, sondern sind als Endothelschaden aufzufassen. Kongenitale Proteinstörungen, die gewisse Koagulationsfaktoren betreffen, wurden in der Einleitung zu diesem Kapitel erörtert. Es ist also eine Reihe von verschiedenen Koagulationsstörungen bei gestörtem Bluteiweißbild zu finden.

Das Komplement, das in der Serologie eine große Rolle gespielt hat, war lange Zeit chemisch schwer greifbar und mehrere Verfasser sahen in ihm den Ausdruck einer speziellen Funktion. Im letzten Jahrzehnt konnte das Komplement aber chemisch gut identifiziert werden, nachdem sich herausstellte, daß mehrere Substanzen an der Komplementfunktion beteiligt sind. Heute wird allgemein angenommen, daß vier solche „Stücke“ zum Komplement gehören. Drei sind in gereinigter Form in Ganglich (PILLFMER (88)), C_1 (früher Mittelstück genannt, ein Globulin), C_2 (früher Endstück) und C_4 . C_2 und C_4 enthalten viel Kohlenhydrat und sind demgemäß als Mucoproteine zu bezeichnen. C_1 soll etwa 0,7% des gesamten Eiweißes im Serum des Meerschweinchens ausmachen. Die elektrophoretische Zugehörigkeit dieser Stücke ist noch nicht endgültig entschieden. C_3 scheint nicht an irgendeine spezielle Proteinfraction gebunden zu sein.

Der Komplementtiter eines bestimmten Serums wird von der Menge des „Stückes“, das den niedrigsten Titer hat, bestimmt. Es ist somit der „Grenzfaktor“ für die Funktion des Komplements. Normalerweise wird dies für C_3 gelten. Die verschiedenen Stücke haben aber nicht die gleichen Eigenschaften, z. B. wenn es gilt, die Blut-Liquor-Schranke zu passieren, dadurch sind viele diagnostische Schwierigkeiten entstanden. Die Frage nach der Bedeutung des Properdins wurde in den letzten Jahren eifrig untersucht. Hierüber (88b).

Die antikomplementäre Wirkung von verschiedenen pathologischen Eiweißfraktionen wurde eifrig untersucht. Es scheint wohl ziemlich sicher, daß nur gewisse Mitglieder der γ -Globulinfraktion antikomplementär wirken, normales gereinigtes γ -Globulin hat einen antikomplementären Effekt. Auch pathologische Seren haben manchmal einen hohen Titer an einem antikomplementären thermostabilen Faktor. Dieser kommt z. B. in Myelomseren vor, und zwar nur bei den γ -Myelomen. Aber auch andere Zustände, die mit Hypergammaglobulinämie einhergehen, können solche antikomplementäre Faktoren im Serum hervorrufen. Dies ist vor allem bei den Kollagenosen der Fall. OLHAGEN (89) hat diese Frage sehr genau untersucht. Auch bei Kala azar (SEN GUPTA (90)), beim Lymphogranuloma venereum (81) und bei der Lebereirrhose kommt das Phänomen vor. Offenbar ist der antikomplementäre Effekt nicht von der Größe der γ -Fraktion an sich abhängig, da ein Serum mit viel γ -Globulin nicht, ein anderes mit weniger Globulin stark antikomplementär wirken kann.

kommt bei pancreatogenen Diarrhoeen sowie bei der seltenen intestinalen Lipodystrophie vor. Auch muß man bei solchen Zuständen immer an die Möglichkeit von Fistelbildungen mit Resorptionsstörungen denken. Wir haben neulich in einem Falle mit Jejunitis eine hochgradige Verminderung des Albumins sowie starke Herabsetzung von Transferrin, Coeruloplasmin, eiweißgebundenem Jod und Prothrombin gefunden. Die Transportfunktion kann also in solchen Fällen schwer leiden.

Leider wird die bei chronisch nassenden *Hautkrankheiten* bisweilen vorkommende Hypalbuminämie oft übersehen. Sowohl beim Pemphigus wie bei den Erythrodermien wurden schwere Hypoproteinämien gefunden, die mit denen bei chronischen Verbrennungen wohl verglichen werden können. Im letzten Kriege wurde in der Militärmedizin großes Interesse für die Eiweißverluste bei ausgedehnten Hautschädigungen gezeigt. Dies ist therapeutisch ein wichtiges Gebiet.

Besonders aufschlußreich sind die von WUHRMANN und WUNDERLY (17) diskutierten *essentiellen Hypoproteinämien*. Natürlich ist bei diesen Fällen die Hypoproteinämie ebenso wenig essentiell wie die von mir diskutierte, essentielle Hyperglobulinämie idiopathisch auftritt. Bei manchen Hypoproteinämien ist eine natürliche Ursache der Störung aber nicht nachzuweisen. Eindrucksvolle Fälle dieser Art wurden von WUHRMANN und WUNDERLY angeführt. Bei einem Kranken wurde bei der Sektion ein Sarcom des Dunndarmes gefunden. Die Eiweißstörung hatte jedoch bereits sechs Jahre fast unverändert bestanden. Der Zusammenhang zwischen Eiweißstörungen und sogenannten Sarcomen im Magendarmkanal ist sicher sehr verwickelt und sollte genau erforscht werden.

Klinisch bedeutet die Hypalbuminämie eine Herabsetzung des kolloidosmotischen Druckes im Plasma, da auch eine bedeutende Zunahme der Globuline die Albuminsenkung nicht kompensieren kann. Serumalbumin ist auch für die Wundheilung wichtig, deshalb kann die Herabsetzung der Albuminsynthese nach einem schweren Trauma die Wundheilung ungünstig beeinflussen.

Die Rolle des Serumalbumins bei der Zellernährung kann trotz ihrer Bedeutung hier nicht diskutiert werden (S. 391). Die Arbeiten von WHIPPLE und Mitarbeitern (69) waren grundlegend. Später hat SCHONFELDER (68) in seinem berühmten Buch die Idee vom dynamischen Zustande der Körperbestandteile weiterentwickelt.

Hypereglobulinämien

Vermehrung der γ -Globuline kommt bei vielen verschiedenen Krankheiten vor, von denen aber viele etiologisch unklar sind (Tab. 70 und 71).

Als Musterbeispiel für das Studium der Gammaglobulinreaktion bei einer etiologisch wohl definierten Infektion haben PEDERSEN, SOYKA und WALDENSTROM (70) Fälle ausgewählt, in denen eine *Lirusinfektion* die Ursache einer schweren Hypergammaglobulinämie ist. Es war bekannt, daß viele Fälle mit Lymphogranuloma venereum als solche wohl

ausgehen. Wir sehen hier also eine jahrelang dauernde, an sich nicht tödliche Hyperergie gegen Lymphogranulomavirus, die durch kausale Therapie gelassen wird. Die hyperergische Gammaglobulinämie bei den sogenannten essentiellen Hyperglobulinämien (Hämaglobinosen) ist dagegen nur selten dauerhaft reversibel. Sie wird

Menge im Blut vor. Das Gesamteiweiß war etwas erhöht (8,5%) mit 53% γ -Globulin. Eine Sektion konnte nicht durchgeführt werden. Dieser Fall steht einzigartig in der Literatur und eine Erklärung ist meiner Meinung nach nicht zu finden (siehe aber auch LUDIN (107)). Derartig hochgradige Vermehrungen der γ -Fraktion sind rein symptomatisch durchaus selten. Andererseits ist es wohl kaum denkbar, daß nicht auch andere Autoren Alphamyelome gefunden hätten, wenn sie wirklich öfters vorkommen sollten.

Das Betamyelom ist nicht sehr selten, läßt sich aber klinisch von dem viel gewöhnlicheren Gammamyelom nicht sicher abtrennen (vgl. aber OLHAGEN, THORELL und WISING (109, 110)). Manchmal kann auch die elektrophoretische Trennung schwierig sein, weil die Wanderungsgeschwindigkeiten der Komponenten oft zwischen γ und β liegen. Somit waren also Übergänge, die auf ein schnell wanderndes γ oder ein langsam wanderndes β zurückgehen, nicht selten. (Die ganze Frage der Charakterisierung der Globulinfraktionen nur nach der Wanderungsgeschwindigkeit ist ziemlich schwierig (70)). Nachdem die Betaglobulinfraktion eine Reihe von funktionell wichtigen Substanzen, vor allem das Betalipoprotein enthält, liegt natürlich die Frage nahe, ob man bei Myelom eine Zunahme von solchen normal vorkommenden Globulinfraktionen sehen kann. In einem mit PEDERSEN beobachteten Fall konnten wir zeigen, daß bei einer Kranken mit Betamyelom eine enorme Lipämie vorlag. Es ist wahrscheinlich, daß die primäre Störung hier eine starke Bildung von Betalipoprotein war. Sonst wurde bis jetzt bei Betamyelom keine isolierte Zunahme einer mutmaßlich normalen Fraktion gefunden. Die Studien in letzter Zeit über das Vorkommen von Lipoproteinen im Serum von Myelomkranken haben aber aufschlußreiche Resultate ergeben. Von LEWIS und PAGE wurde neuerlich eine Untersuchung der Lipoproteine bei 24 Kranken mit multiplem Myelom durchgeführt (111). Es wurde keine Korrelation zwischen dem Verhalten der Lipoproteine und dem der elektrophoretischen Proteinfraktionen gefunden. Das Serumcholesterin war in vielen Fällen niedrig. In fünf von den Gammamyelomen wurde ein pathologisches Lipoprotein in der Gammafraktion gefunden. Auf Kohlenhydrate im Protein wurde auch untersucht. Die Polysaccharide waren meistens vermehrt (112).

Die pathologischen Serumproteine beim Myelom können nicht nur elektrophoretisch sondern auch mit der Ultrazentrifuge charakterisiert werden. Wir haben in Zusammenarbeit mit PEDERSEN diese Frage bei einer Reihe von Fällen untersucht (100) (Abb. 77). Es zeigte sich dabei, daß unter den pathologischen γ -Komponenten fast alle eine entsprechende Erhöhung der sogenannten 7-Komponente zeigten. In gewissen Fällen kamen verwickeltere Verhältnisse vor. So war in einem Falle die gewaltige Zunahme des γ -Globulins zum größten Teil mit dem Vorliegen eines Globulins mit der Sedimentationskonstante 11S zu erklären. Bei den Myelomen mit vermehrtem β -Gehalt kam zweimal eine 11S-Komponente vor. In keinem Myelomserum wurde eine pathologische Vermehrung der 20S-Komponente gefunden. In auffallend vielen solchen Seren wurde diese Komponente überhaupt vermißt. In vereinzelten Fällen konnten weder durch Elektrophorese noch durch Ultrazentrifugierung irgendwelche Abweichungen vom Normalen gefunden werden. Von mehreren Autoren wurde behauptet, daß dies ein Zeichen von Eiweißverlusten durch den Harn beim Vorliegen starkerer Bence Jones-Proteinurie sei. Normale Blutproteine kamen aber auch ohne Proteinurie vor. Bei den verschiedenen Arten von Eiweißstörungen konnten wir weder histologisch noch klinisch Unterschiede nachweisen. Die Fälle mit typischem klinischem Bild ohne Störung des Bluteiweißmusters sind überhaupt schwer zu erklären.

Tab. 71 *Essentielle Veränderungen im Serumweißbild (Konzentrationen in g/100 cm³ Serum) nach PEDERSEN und WALDENSTROM*

Fall	Diagnose	Fällung			Freie Elektrophorese				Ultrazentrifuge			
		Tot	Alb	Grob	Alb	α	β	γ	45	7	11	19—20
N	Essentielle Hyperglobulinämie	80	51	29	33	06	28	13	60	20	—	—
L	Essentielle Hyperglobulinämie und Purpura	100	45	55	40	05	15	40	64	34	02	—
							08					
7	Myelom (β lipo)	114	32	82	21	09	67	07	49	65	—	—
							02					
I	Myelom (β)	114	36	78	30	03	69	12	49	39	26	—
(I)	Myelom (γ)	135	20	115	17	08	17	93	34	101	—	—
J	Myelom (normo)	87	60	27	55	09	14	09	76	11	02	—
I	Macroglobulinämie I	115	44	71	33	06	08	63	53	07	—	—
H	Macroglobulinämie II	106	46	60	35	05	14	52	49	24	13	—

Vom Verfasser wurde seit etwa 1940 eine Gruppe von Kranken beobachtet bei denen eine Störung der Proteinbildung vorlag. Obwohl diese Kranken an keiner der diagnostizierbaren Krankheiten mit Serumweißveränderungen wie Myelom, Lebercirrhose oder Polyarthritiden litten, zeigten sie eine über Jahrzehnte bestehende hohe Blutsenkung. Eine Zunahme der γ -Globuline und eine dadurch verursachte hohe Sinkungsreaktion waren führende Symptome des Zustandes, der deshalb essentielle Hyperglobulinämie genannt wurde (Abb. 77). Der weitere Verlauf der Fälle wurde genau verfolgt. Es gibt immer noch einige Fälle, bei denen auch nach mehr als fünfzehnjähriger Beobachtung keine klinische Diagnose gestellt werden kann. Vielleicht besteht die Krankheit hier in einer gestörten Eiweißbildung aus genetisch bedingter Ursache.

Molekularkrankheit des Serumweißes. Die meisten Kranken zeigen als einzige Symptome, die als kollagenoseverdächtig bezeichnet werden können. Wir sind heute geneigt diese 'idiopathische Hypergammaglobulinämie' meistens als Zeichen einer sogenannten Hyperergie zu deuten. So haben wir Fälle gesehen, bei denen die ersten Symptome nur in leichter normochromer Anämie und Leucopenie mit hoher Senkung bestanden. In den folgenden Jahren haben aber die Kranken einen oder mehrere Schübe von Symptomen durchgemacht, die am besten als 'Lupus erythematosus disseminatus' gedeutet werden können.

Eine Kranke litt seit mehr als zehn Jahren an Hyperglobulinämie und chronischer Purpura ohne andere Symptome. Sie wurde als Purpura hyperglobulinaemica bezeichnet (71, 72). Sie machte später einen kurzen Schub mit hohem Fieber, Niereninsuffizienz und reichlich L.E.-Zellen im Blut durch. Nach der Behandlung des akuten Schubes mit großen Cortisongaben ist wieder der ursprüngliche chronische Zustand mit Purpura hyperglobulinaemica und leuchtender Gammaglobulinvermehrung zurückgekehrt. Ihre Schwester hatte auch lange eine hohe Blutsenkung gezeigt, aber

Nur wenige pathologische Substanzen sind so beruht worden wie der Bence Jones Eiweißkörper (BJK) im Harn bei Myelom. Lange Zeit galt dieser Körper als das wichtigste Kennzeichen eines Myeloms. Wahrscheinlich ist diese Popularität dadurch zu erklären, daß seine Eigenschaften ungewöhnlich sind und daß der Nachweis der an sich nicht schwierig ist, die Schnelldiagnose einer bemerkenswerten Krankheit ermöglichte. Weitere Forschungen haben gezeigt, daß die Kriterien für den Nachweis eines BJK wahrscheinlich weniger streng gefaßt werden müssen als vorher geschehen ist. Andererseits ist das Vorliegen eines BJK für Myelom fast bezeugend, wenn auch eine andere Systemkrankheit, z. B. eine lymphatische Leukämie in Frage kommen kann. Von sehr kompetenten Beobachtern wird auch behauptet, daß man den BJK bei Kranken mit Knochenmetastasen finden kann. Dies scheint aber noch nicht vollkommen eindeutig erwiesen. Die Eigenschaften des BJK beim Erwärmen, Kochen und Abkühlen des Harnes sind so wohl bekannt, daß es sich erübrigt sie hier anzuführen. Andererseits muß betont werden, daß wahrscheinlich die Elektrophorese von Harn in der Zukunft wertvollere Beiträge zur Identifizierung von pathologischem Harnweiß liefern wird. Die Häufigkeit des BJK im Harn bei Myelom wird sehr verschieden angegeben. Die alte Kahlersche Trias vom Jahre 1889 war 40 Jahre lang für die Diagnose maßgebend: Knochenschmerz, Deformität, Albuminurie. In der jetzigen Zeit werden die wichtigsten Zeichen im Röntgenbild, Bluteiweißbild und Sternalpunktat gefunden. Viele Autoren glauben aber fälschlicherweise immer noch, daß der BJK ein häufiges Symptom der Krankheit ist. Von 13 konsekutiven Fällen, die vom Autor (120) beobachtet wurden, hatten allerdings nur drei eine Ausscheidung von BJK. Es ist also ganz deutlich, daß die Abwesenheit dieses Symptoms diagnostisch wenig Bedeutung hat.

Die Stellung des BJK im Proteinstoffwechsel ist noch immer vollkommen unklar. Chemisch zeigt diese Substanz ein bemerkenswertes Verhalten dadurch, daß bei ihrer Hydrolyse kein Methionin entsteht (DEYR und ROSE (121)). Das Molekulargewicht ist offenbar klein, dies erklärt die leichte Filtration durch die Glomerularmembran. Wahrscheinlich wechselt die Molekülgröße aber ziemlich stark (122), was damit, daß der BJK sicher nicht einheitlich ist, gut vereinbart werden kann. Die Substanz wurde mehrfach kristallisiert, wobei die Kristallform stark wechselte. Gründliche Untersuchungen mit serologischen Methoden werden diese Probleme weiter klären. Es wird dabei die Heterogenität des BJK sicher noch deutlicher werden (THIJS (123)).

Macroglobuline und Kryoglobuline

Große Mengen von Globulin geben dem Serum immer eine erhöhte Viskosität.

daß die Zunahme der Viskosität bei Temperaturniedrigung abnormal ist. WALDENSTROM hat für die Charakterisierung dieser Proteine einen Temperatur-Viscositätsindex eingeführt, in dem das Verhältnis $\frac{100 \text{ (relative Viskosität bei } 13^{\circ}\text{)}}{\text{(relative Viskosität bei } 37^{\circ}\text{)}}$ bestimmt wird. Werte über 120 sind als pathologisch zu betrachten. Besonders bemerkenswert in dieser Hinsicht sind die sogenannten Kryoglobuline.

(WALDENSTROM) Auch normochrome Anämie mit Leucopenie kam oft vor. Von verschiedenen Seiten wurde behauptet, daß diese Abnahme der roten und weißen Blutkörperchen serologisch, d. h. durch Lysine oder Agglutinine bedingt sei. Es ist auch sehr wahrscheinlich — aber schwer zu beweisen — daß die Purpura durch Endothelschädigung der kleinen Gefäße nach Auftreten von Endothelantikörpern hervorgerufen wird. Somit wären auch diese Symptome mit einem hyperergischen Zustand in Verbindung zu bringen. Es ist also klar, daß in diesen Fällen die Zunahme des gesamten γ Globulins durch die Vermehrung einer Reihe von verschiedenen Globulinen hervorgerufen ist. Dies wird durch die Breite der Gammazacke illustriert (Hingegen finden wir z. B. beim Myelom eine hohe schmale Zacke). Somit wären also diese Fälle mit ihrer starken Zunahme des γ Globulins als Reaktion gegen gewisse bis jetzt unbekannte, Stimuli zu betrachten.

Zu den Hauptfunktionen derjenigen Zellsysteme, die die Bluterweißkörper aufbauen gehört zweifelsohne die Fähigkeit Antikörper gegen Antigene zu bilden. Es wurde schon betont, daß der Körper auf gewisse Noxen (stress) mit einer Produktion von Fibrinogen und α Globulin in vermehrter Menge antwortet. Dies gehört offenbar zu den unspezifischen Abwehrreaktionen. Die wahren spezifischen Antikörper gegen Typhus sowie Tatsachen, die Autoren als γ_1

bezeichnet wird, in Wirklichkeit mehr mit dem γ Globulin als mit dem β Globulin verwandt ist. Nach dem Aminosäuregehalt der zwei Fraktionen zu beurteilen, wurden sie Gleichheiten zeigen, die sie als besondere Gruppe gegen die anderen Serumproteine abgrenzen (73—75). In der Ultrazentrifuge haben diese Fraktionen oft dieselbe Sedimentationskonstante und auch ihr Verhalten bei der Cadmiumreaktion sowie bei Gelierung (Formolgel und Alkazid) zeigt eine weitgehende Ähnlichkeit.

Der Autor hat vor kurzem zusammen mit KALLNEFF und PEDERSEN (23) drei Versuche bei Hypo- oder Agammaglobulinämie in der Ultrazentrifuge studiert. Es zeigte sich hierbei, daß die gesamte γ Komponente mit der γ Fraktion verloren gegangen war (Abb. 78). Die β_2 Fraktion konnte nicht so eingehend untersucht werden — ist aber auffallend, daß Isoagglutinine bei der Agammaglobulinämie

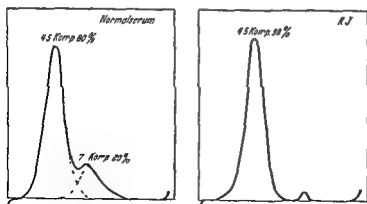


Abb. 78 Ultrazentrifugendiagramme von Normalserum sowie vom Serum eines Kranken mit Agammaglobulinämie in dem die 7. Komponente fehlt (nach KALLNEFF, PEDERSEN und WALDENSTROM)

Das Vorkommen einer Globulinfraction die durch Quecksilbersalze (Hayem'sche Lösung!) fallbar ist Verdunnen des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung (statt Havem'scher) verhindert im letzteren Falle die Verklumpungen in der Kammer

Eine charakteristische Eigenschaft der hochviscosen Seren ist meistens das Vorkommen einer starken *Englobulinreaktion*, d. h. Ausflocken bei Verdünnung mit Wasser oder Dialyse gegen Wasser. Diese Globulinfractionen zeigen bei der Ultrazentrifugierung oft auch eine sehr hohe Sedimentationskonstante (18—20 S), was bedeutet, daß sie in die Gruppe der Macroglobuline von PEDERSEN und WALDENSTROM gehören. Es ist leicht verständlich, daß ein großes Molekül mit einem Gewicht von etwa einer Million nicht unter allen Umständen in Lösung bleiben kann.

Macroglobuline kommen bei einer besonderen Krankheit, nämlich bei der von PEDERSEN und von WALDENSTROM (72, 135) beschriebenen *Macroglobulinämie* vor. Im Serum findet sich ein Globulin, das sich elektrophoretisch entweder als γ - oder als β_2 -Globulin verhält oder intermediär zwischen beiden wandert. Die elektrophoretische Zucke ist immer hoch und scharf wie bei einer Systemkrankheit (Myelom, Leukämie) und nicht breit wie bei den symptomatischen Hypergammaglobulinämien, z. B. bei Kollagenosen, Lebercirrhosen, Lymphogranulomat venereum usw. Das Krankheitsbild wird charakterisiert durch eine normochrome, in den Endstadien sehr schwere Anämie durch gewöhnlich normale Leucocytenzahlen mit Tendenz zur Lymphocytose sowie durch ein Knochenmark, das von kleinen lymphocytenartigen Zellen durchsetzt ist. Das Serumalbumin nimmt meistens sehr stark ab bei gewaltiger Zunahme des pathologischen Globulins. Gesamteiweißwerte bis 12 g/100 cm³ mit 7 g Globulin wurden verzeichnet. Ödeme kommen oft vor, desgleichen eine hämorrhagische Diathese mit Schleimhautblutungen aus Nase und Mund sowie Blutungen im Augen hintergrund. Purpura ist dagegen selten. Wunden bluten sehr lange nach und auch die Koagulationszeit kann verlängert sein. Es ist möglich, daß die Störung der Blutkoagulation durch Vorkommen von Heparin im Blut hervorgerufen wird. Diese Annahme erhält vielleicht eine gewisse Stütze in der Tatsache, daß Gewebsmastzellen im Sternalmark reichlich vorkommen (136).

Die Diagnose ist klinisch gewöhnlich aus dem Markbefund zu stellen. Es kommt aber auch Fälle vor, die bei der Punktion ein normales Mark zeigen. Gegen Myelom ist die Krankheit klinisch abzugrenzen, weil keine Knochenzerstörung und folglich auch keine Knochenschmerzen vorkommen. Gegen lymphatische Leukämie spricht der niemals leukämische Blutbefund sowie das Ausbleiben stärkerer Lymphdrüsen-schwellungen, wenn auch palpable Drüsen zum Bild gehören. Die Anämie ist progressiv. Die Kranken sterben kachektisch oft mit großen Ödemen, die vielleicht mit der Hypalbuminämie in Verbindung zu setzen sind. Der Verlauf kann sehr protrahiert sein. Für die Orientierung ist das positive Ausfallen der Englobulinprobe mit destilliertem Wasser sowie die starke Serumviscosität mit hohem Temperaturindex von Bedeutung. Beweisend ist das Resultat der Ultrazentrifugierung über serologische Untersuchung und Analyse der Aminosäuren bei der Macroglobulinämie haben HABICH (137), WUHRMANN, WUNDERLY und HASSIG (138), ÅGREN (139) MANDEVA, VAN DER SCHAAF und HUISMAN (140) berichtet.

In den letzten Jahren wurde gefunden, daß sowohl Kältegeherung des Serums wie Auftreten von Kryoglobulinfällungen und Globulin mit hoher Sedimentationskonstante ($S_{20} = 18-20$ S) oft bei Lupus erythematodes disseminatus zu finden sind. Solche Fälle sollten nicht als Macroglobulinämie diagnostiziert werden. Auch

Wir wissen zwar nicht ob dies richtig ist und es wäre wahrscheinlich richtiger, von einer Störung im Stoffwechsel der Zwischensubstanz (z. B. von einer Desmose) zu sprechen. Das Wort Kollagenose hat sich aber eingebürgert, und ich werde es deshalb verwenden, bis ein besseres geprägt worden ist.

KLEINE (76) kommt das große Verdienst zu, die Zusammenhänge mit dem Rheumaproblem klar gesehen zu haben und seine Darstellung des Gebietes im Jahre 1933 ist heute klassisch geworden. Er betont darin, daß die Veränderungen des Bindegewebes im Körper des Rheumakranken viel weiter verbreitet sind als man es zunächst angenommen hatte. Das wichtigste in seiner Darstellung war aber wohl der Nachweis, daß ähnliche histologische Veränderungen auch bei hyperergischen Zuständen zu finden sind. Im Jahre 1941 zeigte dann KLEMPERER (77) daß auch Lupus erythematosus und Sklerodermie ähnliche histologische Bilder zeigen. RICU (78) stellte 1947 auf Grund der Ähnlichkeit der I-Vonnen mit experimentell durch antigenes Eiweiß beim Kaninchen hervorgerufenen eine neue, zusammenfassende Theorie dieser Krankheiten auf. Er sammelte auch eine Reihe von klinischen Beobachtungen über die Wirkungen von gewissen Medikamenten, die hyperergische Reaktionen bei Kranken hervorgerufen hatten. Nach seiner Ansicht waren die Kollagenosen als Hyperimmunisierungen aufzufassen, was natürlich die Veränderungen in der γ -Fraktion gut erklären würde.

In letzter Zeit wurde die chemische Grundlage der Wassermannschen Reaktion weitgehend geklärt (siehe ABELMAN (79)). Die Verhältnisse sind sehr kompliziert, aber die neue präparative Technik mit Elektrophorese auf festem Substrat hat eine bessere Trennung ermöglicht. Im Normalserum wurden in der γ -Fraktion und in einigen Fällen auch in der β_2 -Fraktion Proteine isoliert, die eine positive Wassermannreaktion verursachten. Bei der echten syphilitischen Wassermannreaktion sind die Verhältnisse offenbar nicht einheitlich. Bei Primärsyphilis wurden in der γ -Fraktion Reagine gefunden, die wahrscheinlich auch mit der sogenannten falschen Wassermannreaktion bei gewissen Krankheiten zu tun haben. Solche biologischen, aber falschen Wassermannreaktionen wurden z. B. beim Lupus erythematosus schon früh im Krankheitsverlauf nachgewiesen (HARRICK und LOW (80), BLON (81)). Im Serum von Kranken mit sekundärer oder Spirochätemikämie Reagine sowohl in der γ -Fraktion als auch unter den β_2 -Globulinen vor.

Die biochemische Beurteilung der Blutkoagulation ist noch keineswegs möglich. Es wurde eine Reihe von verschiedenen Faktoren bei der Blutgerinnung gefunden, die bis jetzt aber nur durch ihre Wirkung und nicht durch ihre chemisch feststellbaren Eigenschaften nachzuweisen sind.

Unter den verbliebenen Teilsymptomen der chronischen Kollagenose steht man auch das Auftreten von Koagulationsstörungen. Die sogenannte Heminkörperphänie wurde zuerst von DELZEN (82) bei der Dysproteinämie näher abgegrenzt und als Immunisierung gegen Thromboplastin durch wiederholte Transfusionen gedeutet. Es hat sich aber gezeigt, daß solche Gerinnungsstörungen auch spontan bei der Kollagenose vorkommen (VILSON und WESKERT (83)). Auch nach der Gravidität können ähnliche Störungen beobachtet werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Entwicklung von solchen spezifischen Antikörpern als ein Zeichen einer allgemeinen Hyperaktivität der Gamma globulinbildung aufzufassen ist. Von LECHEM und LUBART (84) und von UHLENBERG (85) wurden Antithrombine bei der Dysproteinämie untersucht. Andere Gerinnungsstörungen hängen mit dem Auftreten von

Alkaptonurie

klinische Diagnose lautet also Lupus erythematodes, auch wenn diese „Krankheit“ jahrelang symptomlos verlaufen ist, mit nur kleinen akuten Schüben. Hier paßt wirklich der von DAMESHEK gebrauchte Vergleich mit dem Eisberg. Der kleine sichtbare Teil der Krankheit ist oft sehr wenig ansehnlich, das Wesentlichste bleibt versteckt.

Meiner Meinung nach ist es gar nicht unwahrscheinlich, daß manche der Blutproteinstörungen, die wir noch nicht genug kennen, wirklich *essentiell* sind, d. h. daß die veränderte Eiweißsynthese die Ursache für das ganze Krankheitsbild ist. Sichtbar sind eine leichte Anämie und eine hohe Blutsenkung, nur gelegentlich treten auch andere Symptome „an die Oberfläche“. Die tiefere Basis des Krankheitsgeschehens ist aber die gestörte Eiweißsynthese, die eventuell die Erklärung der sogenannten *Hyperergie bei den Kollagenosen* geben wird.

Somit wird das Studium der Klinik der Bluteiweißkörper letzten Endes durch unsere Kenntnisse von den proteinbildenden Matrizen gefordert.

Störungen im Aminosäurenstoffwechsel

Die sogenannten angeborenen, erblichen Störungen im Aminosäurenstoffwechsel sind in ihrer Art sehr verschieden. Es gibt die typischen intermediären Störungen, bei denen die enzymatische Überführung einer Substanz A in die nächste metabolische Stufe B gestört ist. Diese Störungen können schematisch durch den Wegfall eines Enzyms AB gedeutet werden. Beispiele dieser Art sind die Alkaptonurie, eine gewisse Art der Cystinurie (S 489) und die sogenannte Föllingsche Krankheit, bei der die Anlage zur Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure im Harn vererbt wird. Auch die äußerst seltene Tyrosinose ist möglicherweise eine analoge Krankheit, bei Grundsätzlich anders liegen die Verhältnisse bei denjenigen Fällen von Cystinurie, die heute gewöhnlich als Fanconis Syndrom bezeichnet werden. Hier kommt eine erbliche Ausscheidung von Cystin im Harn vor, die jedoch mit Glucosurie, Phosphaturie und generalisierter Aminoacidurie verbunden und nach den letzten Untersuchungen wohl als eine „primäre“ Nierenkrankheit aufzufassen ist. Auch bei der Wilsonschen Krankheit, die bei den Störungen im Eiweißhaushalt behandelt wurde (S 459), kommt Aminoacidurie vor. Bei der in den letzten Jahren genau studierten Galactosämie wird ebenfalls eine bedeutende Ausscheidung von Aminosäuren im Harn beobachtet.

Die klassische, genetisch bedingte Störung im Aminosäurenstoffwechsel ist die Alkaptonurie, die schon Ende der achtziger Jahre beschrieben wurde. Verdacht auf Alkaptonurie muß dann entstehen, wenn ein Harn ausgeschieden wird, der bei alkalischer Reaktion an der Luft nachdunkelt. Das Vorkommen der Homogentisinsäure in großen Mengen erklärt diese Pigmentbildung. Alkaptonurischer Harn reduziert wie Zuckerharn, Hefegärung beeinflußt die reduzierende Fähigkeit des Harns aber nicht. Die Ausscheidung der Homogentisinsäure ist viele Jahrzehnte lang das einzige klinische Symptom. Nach dem 40 bis 50 Lebensjahr tritt bei den betroffenen Individuen oft eine chronische Gelenkrankheit auf, die als Osteoarthritis aufgefaßt wird. Offenbar hängt dies mit der Einlagerung von Pigment in den Knorpel zusammen, wobei eine sogenannte Ochronose entsteht, bei der alle Knochen dunkelbraun bis schwarz gefärbt werden können. Auch eine Hemmung der Komplementfunktion im Plasma, die zu falschen Wassermannreaktionen geführt hat, wird gefunden. Die

Myelom

Das Myelom wurde immer als Hauptbeispiel für Krankheiten mit tiefgreifender Veränderung des Serumproteinstoffwechsels betrachtet. Seine Stellung als Krankheitsbegriff ist immer noch nicht endgültig entschieden. Von den Pathologen wird hervorgehoben, daß das destruktive Wachstum für Tumornatur spricht. Anderer

wird also am besten als eine unbegrenzte Wucherung des Plasmazellenorgans betrachtet (91—93).

Hauptsächlich von dänischen Autoren (BING PLUM (94, 95) CORNFEN (96)) wurde hervorgehoben, daß die Plasmazellenwucherung und die begleitende Globulinzunahme stark dafür sprechen, daß die Plasmazellen an der Bildung von Serumglobulin beteiligt sind. Die ganze Frage ist experimentell schwer zu lösen, aber es ist wohl jetzt sicher, daß Plasmazellen und Zellen der lymphatischen Reihe an der Bildung von Serumglobulinen beteiligt sind (BJØRVEGE (97) TACRAEUS (98)).

Die Störungen der Serumproteine beim Myelom sind mannigfaltig. Das Serumalbumin wird niemals in vermehrten Mengen gebildet, eine starke Stütze für die Ansicht, daß die Plasmazellen mit der Albuminsynthese nichts zu tun haben.

Die weitaus gewöhnlichste Störung im Serumweißbild bei Myelom ist eine starke Vermehrung der γ -Fraktion. Wie bereits hervorgehoben wurde, ist die Gammafraktion im Elektrophoresediagramm immer hoch und schmilzt wahrscheinlich weil verhältnismäßig wenige Mitglieder der „Familie“ vermehrt vorkommen. Nach unserer Erfahrung scheint es, daß regelmäßig die Vermehrung nur einer Fraktion zu finden ist und sogenannte Mischformen, bei denen auch die α -Fraktion vergrößert ist, immer als symptomatische Reaktionen, z. B. auf Infektionen oder Frakturen, gedeutet werden können.

Die Alphafraktionen im Globulin spielen im Stoffwechsel eine große Rolle. Ihr Bildungsort ist bis jetzt nicht entschieden. Vielleicht konnten Studien beim Myelomkranken hier unsere Kenntnisse bereichern. Vermehrung der Alphafraktion ist in den großen kasuistischen Sammlungen von Myelomfällen überaus selten (99—103). Dies wäre eigenartig, wenn die Myelomzelle Alphaglobulin bilden könnte. Nach der verhältnismäßig großen Erfahrung des Verfassers sowie in den meisten Sammlungen von Elektrophoresediagrammen, die von anderer Seite veröffentlicht wurden, kommen überhaupt keine sogenannten Alphamyelome vor. Die Kasuistik von WEIERMANN und WILNERLY (103—106) ist die einzige Ausnahme. Diese Autoren haben eine Reihe von Fällen als Alphamyelome bezeichnet. In den allermeisten war aber die Zunahme von Alphaglobulin sehr gering und muß meiner Meinung nach als rein symptomatisch betrachtet werden. Es ist z. B. bekannt, daß nach Frakturen eine Zunahme der α_2 -Fraktion gesehen wird. Bei zwei Kranken wurden aber höhere Mengen gefunden. Ein Fall hatte nur 4,5% Totalweiß, davon 23% Alphaglobulin, was keine maximale Zunahme bedeutet und bei Hypoproteïnämie wohl nicht selten ist. Der andere Fall von SANDALNER (103) publiziert, hatte ein diffuses Myelom im ganzen Skelett mit Bence Jones Proteinurie. Plasmazellen kamen in vermehrter

offenbar durch die sogenannte Dopaoxydase gebildet, die ein Chromogen, das wahr scheinlich mit dem Dihydroxyphenylalanin verwandt ist, oxydiert (S 438). Der Albinismus ist sicher erblich und die Kranken sind fast alle homozygot, bei den Eltern wird eine hohe Zahl von Verwandten festgestellt. Man sieht aber auch eine dominante Vererbung. Konkordantes Vorkommen bei eineigenen Zwillingen wurde mehrfach beschrieben. Die Störung ist nicht sehr selten und kommt mit einer Häufig keit von etwa 1:10000 vor.

Es ist eigenartig, daß so viele intermediäre Störungen gerade im Tyrosinstoff wechsel genetisch bedingt sind. Die Gruppe der hierhergehorigen chemischen Miß bildungen ist in Abbildung 80 grob schematisch dargestellt (vgl. S 457, Abb 73).

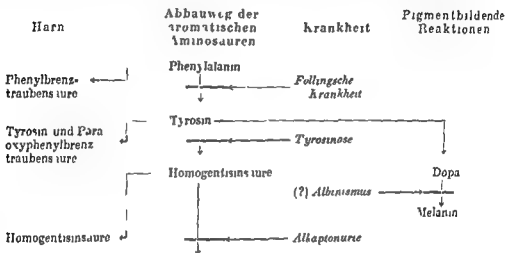


Abb 80. Schematische Darstellung der Störungen des Tyrosinstoffwechsels

Ähnliche Störungen im Stoffwechsel anderer Aminosäuren, z. B. des Tryptophans, Leucins oder Histidins, kennen wir (noch?) nicht. Dagegen ist eine gewisse Form der Cystindialthese vielleicht nicht nur eine Krankheit der Nieren, sondern auch eine metabolische Störung.

Die Frage, warum bei der „Blockade“ eines metabolischen Umwandlungsweges das Leben immer noch möglich ist, kann teilweise durch nur partielle Störung der Bildung des entsprechenden Enzyms hypothetisch erklärt werden. Bei Homozygotie ist diese Möglichkeit weniger wahrscheinlich. In vielen Fällen kann der Stoffwechsel mehrere (fakultative?) Wege gehen. Es ist möglich, daß bei Blockierung des „normalen“ Weges ein anderer quantitativ an Bedeutung gewinnt. Folgendes Schema konnte diese Auffassung veranschaulichen:



In der letzten Zeit wurde eine neue Störung des intermediären Tryptophanstoffwechsels beschrieben, die dem malignen Carcinoid mit großen Metastasen (146)) wird sehr viel Oxytryptamin gebildet.

Die ganze Frage nach der wahren Natur der pathologisch vermehrten Proteinfractionen beim Myelom ist sehr schwer zu beurteilen. Sicher werden in der Zukunft serologische Methoden hier weiterhelfen, aber die Schwierigkeit liegt darin, daß die Präparation reiner Proteinfractionen für Antigendarstellung bis jetzt nur schwer erreichbar ist. KLYKEL, SLATER und GOOD (113) haben ein zuverlässiges Antiserum dargestellt. WUHRMANN, WUNDERLY und HASSIG hatten 1930 (114) Untersuchungen auf diesem Gebiet unternommen. Sie fanden eine immunologische Spezifität der vermehrten β Fraktion, dagegen keine solche bei γ -Myelomen. In letzter Zeit wurde auch von GITLIN (115) in den Vereinigten Staaten und von HASSIG Untersuchungen über quantitative Bestimmung von verschiedenen Proteinen mit Fällungsmethoden durchgeführt. Die letzte große Arbeit auf dem Gebiet der serologischen Charakterisierung der Myelomproteine wurde von SLATER, WARD und KLYKEL 1935 (116) publiziert. Untersuchungen mit Hilfe von Antisera gegen zehn verschiedene Proteinfractionen, die gegen das jeweilige Protein offenbar spezifisch waren, ergaben, daß alle Myelomproteine mit Ausnahme von nur einem γ Myelom, mit Antisera gegen normales γ Protein gefällt wurden. Die γ Myelomproteine reagierten dabei stärker als die β Myelomproteine, wenn die Fällung mit Antisera gegen verschiedene Präparationen von normalem, humanem γ Globulin sowie gegen Kaninchen γ Globulin durchgeführt wurde. Sehr schöne Versuche wurden mit der Agarmethode von OLCHTERLOVY durchgeführt, in denen eine immunologische Heterogenität selten, aber in zwei Fällen sicher nachgewiesen werden konnte, und zwar in den der Kombination von β mit γ Globulin. Diese Untersuchungen beweisen, daß jedes untersuchte Myelomserum ein spezifisches Protein in vermehrter Menge enthält. Die im pathologischen Geschehen des Myeloms ganz zentrale Frage, ob die vermehrten Proteine als pathologisch, d. h. im normalen Plasmaprotein nicht vorkommend, oder als Zunahme einer besonderen Fraktion zu betrachten sind, konnte nicht endgültig gelöst werden. Es wurde aber die Hypothese aufgestellt, daß die Myelomerweiße, wenn auch nicht normal, so doch mit dem normalen Protein verwandt sind.

Eine andere Methode um Proteine zu charakterisieren ist die Analyse der vorkommenden Aminosäuren nach Hydrolyse. Solche Arbeiten wurden von mehreren Autoren beim Myelom durchgeführt (118, 119). Es scheint, daß die Aminosäuremuster im normalen γ Globulin und im Myelomglobulin grundsätzlich gleich sind, wenn auch gewisse individuelle Verschiedenheiten bestehen. Es ist wahrscheinlich, daß die Arbeiten von PUTNAM (117), der die Charakterisierung der endständigen Aminosäuren durchführt, eine gute Grundlage für diese Diskussion geben werden.

Wir wissen somit wenig von der wahren Natur der pathologisch vermehrten Globulinfractionen beim Myelom. Die Prüfung der serologischen Reaktionen in Myelomserum zeigt bisweilen eine Vermehrung des antikomplementären Titers, die sich als sogenannte Eigenhemmung bei der Wassermannschen Reaktion äußert. Dagegen findet man selten andere serologische Phänomene, die sonst bei der Hypergammaglobulinämie beobachtet werden, nämlich heterophile Antikörper, Agglutinine für sensibilisierte Schafblutkörperchen oder Antistreptolysine. Solche Reaktionen werden oft bei Zuständen mit breiter γ Fraktion gefunden. Es ist möglich, daß dieser Unterschied dadurch erklärt wird, daß beim Myelom hauptsächlich eine oder wenige Mitglieder der γ Fraktion in pathologischer Menge gebildet werden. Dies würde gut mit der schmalen hohen Zacke in der Paperelektrophorese übereinstimmen, die heute von großem diagnostischem Interesse ist.

offenbar durch die sogenannte Dopaoxydase gebildet, die ein Chromogen, das wahrscheinlich mit dem Dihydroxyphenylalanin verwandt ist, oxydiert (S. 43). Der Albinismus ist sicher erblich und die Kranken sind fast alle homozygot, bei den Eltern wird eine hohe Zahl von Verwandtenehen festgestellt. Man sieht aber auch eine dominante Vererbung. Konkordante Vorkommen bei eineiigen Zwillingen wurden mehrfach beschrieben. Die Störung ist nicht sehr selten und kommt mit einer Häufigkeit von etwa 1:10000 vor.

Es ist eigenartig, daß so viele intermediäre Störungen gerade im Tyrosinstoffwechsel genetisch bedingt sind. Die Gruppe der hierhergehörigen chemischen Verbindungen ist in Abbildung 80 grob schematisch dargestellt (vgl. S. 407, Abb. 73).

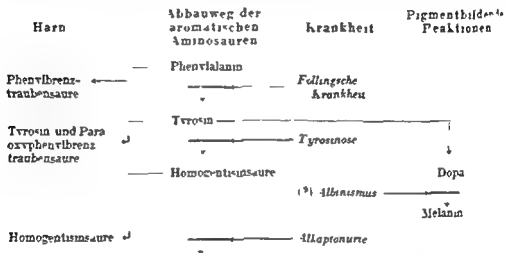
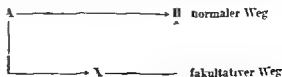


Abb. 80. Schematische Darstellung der Störungen des Tyrosinstoffwechsels

Ähnliche Störungen im Stoffwechsel anderer Aminosäuren — des Tryptophans, Leucins oder Histidins — kennen wir (noch?) nicht. Dagegen ist eine gewisse Form der Cystinurie vielleicht nicht nur eine Krankheit der Nieren, sondern auch eine metabolische Störung.

Die Frage, warum bei der Blockade eines metabolischen Umwandlungsweges das Leben immer noch möglich ist, kann teilweise durch nur partielle Störungen der Bildung des entsprechenden Enzyms hypothetisch erklärt werden. Bei Homozygotie ist diese Möglichkeit weniger wahrscheinlich. In vielen Fällen kann der Stoffwechsel mehrere (fakultative?) Wege gehen. Es ist möglich, daß bei Blockierung des 'normalen' Weges ein anderer quantitativ an Bedeutung gewinnt. Folgendes Schema könnte diese Auffassung veranschaulichen:



In der letzten Zeit wurde eine neue Störung des intermediären Tryptophanstoffwechsels diskutiert (145). Bei dem malignen Carcinoid mit großen Metastasen ('Carcinoidose' nach WALDENSTROM (146)) wird sehr viel Oxytryptamin gebildet.

Das klinische Syndrom der *Kryoglobulinämie* wurde erstmals gleichzeitig von LERNER und WATSON (125, 126) in den USA und von FLEMBERG und LEHMANN (127) in Schweden aufgestellt. Gewisse Globuline fallen beim Abkühlen aus dem Plasma aus. Die Ausfällung verursacht eine Verstopfung der kleinen Gefäße mit festem Eiweiß, dadurch kann der Kreislauf beeinträchtigt werden. Beim Abkühlen des Körpers bildet sich zuerst ein Ödem in der Haut, dazu eine Rötung, oft mit bleibender Purpura (*Purpura cryoglobulinaemica*). Bisweilen sieht man beim Abkühlen *Acrocyanose*, die der beim Kühlen von Kranken mit Kälteagglutinen vollkommen gleich ist. Eigenartigerweise kommen aber auch Fälle mit gewaltiger Zunahme von Kryoglobulin, aber ohne Symptome von peripheren Gefäßstörungen vor. Wir haben vor kurzem in der Klinik eine solche Kranke beobachtet, bei der die Kryoglobulinämie klinisch vollkommen symptomlos verlief. In solchen Fällen läßt sich bisweilen keine Krankheitsdiagnose stellen, sondern die Störung des Globulinstoffwechsels bleibt vorläufig ungeklärt, „essentiell“. Wahrscheinlich gehören die meisten dieser Fälle in die Gruppe der Kollagenosen. Wichtig ist die letzthin gemachte Beobachtung von Kryoglobulin im Serum bei *Lupus erythematosus*. Außerdem kommen in der Kälte ausflockende Globuline bei der lymphatischen Leukämie (SCHWARTZ und JAGER (129)), bei Myelom (128) und beim Lymphosarcom vor. Ein Kryoglobulin muß nach der Definition von LERNER und WATSON in der Kälte ausfallen oder gelieren.

Aus Lund wurde ein Fall beschrieben (133), bei dem eine Kristallisation der Globulinfraction im Serum auftrat. Es handelte sich dabei nicht um eine Ausflockung in der Kälte, sondern um eine Kristallisation bei Abgabe von CO_2 , also im offenen, aber nicht im geschlossenen Gefäß, auch bei 37°C . In der Cornea dieser Kranken konnten Präzipitate nachgewiesen werden, offenbar weil hier Kohlensäure abgegeben wird (PALM) (134). Die Corneapräzipitate dieses Patienten haben jetzt zugenommen, so daß das Sehen stark beeinträchtigt ist. Klinisch handelt es sich um eine schwere Kollagenose mit Gelenkveränderungen. Solche Fälle von falscher *Kryoglobulinämie* sind große Seitenhaken. Es muß aber in jedem verdächtigen Falle von *Kryoglobulinämie* darauf geachtet werden, daß die Ausfällung durch Erwärmen wieder rückgängig gemacht werden kann.

Eine andere Störung des Serumgleichgewichtes beim Abkühlen kommt bei der Gelbildung vor, wobei das Serum verschieden aussehen kann (130—132). Entweder hat man eine langsam eintretende Viscositätszunahme, die schließlich sehr hochgradig wird, oder man sieht ein ziemlich plotzliches Erstarren des Serums bei einer kritischen Temperatur, also eine wahre Gelbildung. Es kommt aber auch vor, daß sich das Serum in zwei Schichten teilt, eine obere dünnflüssige und eine untere hochviscose. Das Ausfallen von solchem Globulin wurde schon erwähnt. Die verschiedenen Erscheinungen der Gelbildung kann man zu verschiedenen Zeitpunkten bei demselben Kranken beobachten, sie sind deshalb offenbar wesensgleich (100, 136).

In diesem Zusammenhang soll vielleicht ein Phänomen kurz erörtert werden, das manchmal praktische Schwierigkeiten im klinischen Labor verursacht. Es kommt vor, daß beim Myelom sowie bei anderen Kranken, bei denen das Bluteiweißbild gestört ist, das Zählen der Erythrocyten durch verklumpen unmöglich wird. Dafür gibt es zwei Erklärungen.

Das Vorkommen eines Kryoglobulins, das in der Kälte ausflockt und dabei die Erythrocyten ungleichmäßig verteilt, diese Ausflockung tritt in der Wärme nicht auf und das Phänomen ähnelt somit der Kälteagglutination, die man z. B. bei der atypischen Pneumonie sehen kann.

offenbar durch die sogenannte Dopaoxydase gebildet, die ein Chromogen, das wahrscheinlich mit dem Dihydroxyphenylalanin verwandt ist, oxydiert (S 438). Der Albinismus ist sicher erblich und die Kranken sind fast alle homozygot; bei den Eltern wird eine hohe Zahl von Verwandten festgestellt. Man sieht aber auch eine dominante Vererbung. Konkordantes Vorkommen bei einigen Zwillingen wurde mehrfach beschrieben. Die Störung ist nicht sehr selten und kommt mit einer Häufigkeit von etwa 1:10000 vor.

Es ist eigenartig, daß so viele intermediäre Störungen gerade im Tyrosinstoffwechsel genetisch bedingt sind. Die Gruppe der hierhergehörigen chemischen Mißbildungen ist in Abbildung 80 grob schematisch dargestellt (vgl. S 457, Abb 73).

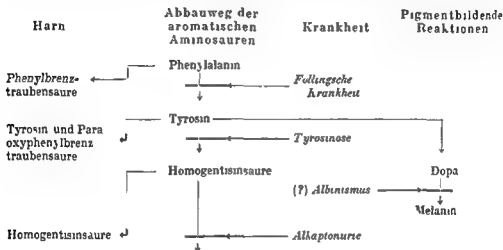


Abb 80 Schematische Darstellung der Störungen des Tyrosinstoffwechsels

Ähnliche Störungen im Stoffwechsel anderer Aminosäuren, z. B. des Tryptophans, Leucins oder Histidins, kennen wir (noch?) nicht. Dagegen ist eine gewisse Form der Cystinurie vielleicht nicht nur eine Krankheit der Nieren, sondern auch eine metabolische Störung.

Die Frage, warum bei der „Blockade“ eines metabolischen Umwandlungsweges Leben immer noch möglich ist, kann teilweise durch eine partielle Störung der Funktion des entsprechenden Enzyms hypothetisch erklärt werden. Bei Homozygotie ist diese Möglichkeit weniger wahrscheinlich. In vielen Fällen kann der Stoffwechsel mehrere (fakultative?) Wege gehen. Es ist möglich, daß bei Blockierung des „normalen“ Weges ein anderer quantitativ an Bedeutung gewinnt. Folgendes Schema könnte diese Auffassung veranschaulichen:



In der letzten Zeit wurde eine neue Störung des intermediären Tryptophanstoffwechsels diskutiert (145). Bei dem *malignen Carcinoid* mit großen Metastasen („Carcinoidose“ nach WALDENSTROM (146)) wird sehr viel Oxytryptamin gebildet.

bei den Nephrosen kommt eine Vermehrung der 20 S Fraktion vor (Tab 70) Die Störung ist als symptomatisch zu betrachten

Probleme des Eiweißstoffwechsels

Vielleicht das größte Problem der jetzigen Proteinforschung auf klinischem oder theoretischem Gebiet ist die *Erforschung der Kräfte, welche die Synthese lenken*. Eine Reihe von Untersuchungen aus dem letzten Jahrzehnt haben gezeigt, daß die Deoxyribonucleinsäure (DNS) als eine Art Matrize für die Synthese des Proteins zu betrachten ist, wie man sich den Mechanismus vorstellen muß ist allerdings noch keineswegs klar. Viele Verfasser neigen zu der Annahme, daß die erblich bedingte Einheit, das Gen, aus DNS, wahrscheinlich mit einem Überzug von Eiweiß, besteht. Die schon vom Kliniker auf Grund der Untersuchungen chemischer Mißbildungen aufgestellte Hypothese, daß man viele Mutationen auf dem chemischen Gebiet mit dem Fortfall eines spezifischen Enzyms erklären könne, haben Studien an der leicht mutierenden Pilzgattung *Neurospora* weiter gestärkt. Nach dieser Ansicht ist der Stoffwechsel gewissermaßen als Ausdruck eines Enzymmosaiks aufzufassen, das durch ein Genmosaik bestimmt wird. Da alle Enzyme Eiweißstoffe sind, gilt das Gesagte offenbar auch für die Eiweißsynthese. Allem Anschein nach kann das synthetische System für mehrere Proteine gleichartig sein, wird doch die Synthese der gesamten Gruppe der γ Globuline wahrscheinlich durch ein Gen gesteuert. Beim Wegfall dieser Genfunktion, dieser Matrize, wird überhaupt kein γ Globulin gebildet. Daß die Bildung einer spezifischen hochdifferenzierten Substanz wie die eines Enzyms von dem Vorhandensein einer richtigen Matrize abhängt, läßt sich meiner Meinung nach leicht vorstellen, schwieriger ist es, sich ein klares Bild davon zu verschaffen wie ein Gen die Synthese eines großen Teils der Plasmaproteine, nämlich der γ Globuline regelt. Noch schwieriger ist wohl die Vorstellung, daß ein Gen derart „deformiert“ ist, daß es ein „fehlerhaftes“ Protein hervorbringt. Solche Beobachtungen wurden aber in letzter Zeit gemacht (PAULING (29)) und die Erbllichkeit dieser Zustände ist jetzt sehr genau erforscht (NEEL (30) und andere). Sogar die Auswirkung von Homozygotie kann sozusagen quantitativ erfaßt werden.

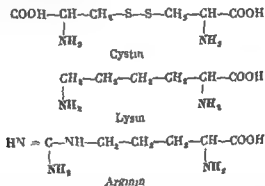
Können wir diese Anschauungen auf die Synthese der *Plasmaeineiweißkörper* überführen? Erbliche Dysproteinämien wurden bis jetzt kaum studiert. Der Verfasser konnte in Zusammenarbeit mit KILNEFF und PEDERSEN zeigen, daß die *Hypogammaglobulinämie* offenbar erblich bedingt ist, und zwar möglicherweise geschlechtsgebunden.

Wie es möglich, daß viele der Krankheiten, die ihre hauptsächlichsten Erscheinungen im Bluteiweißbilde zeigen, erblich bedingt sind? Das *Myelom* bleibt wohl dabei die bemerkenswerteste Krankheit. Der Verfasser hat versucht diese Frage zu studieren. Es wurde früher angenommen, daß die Gegend von Upsala besonders reich an Myelomfällen war. Versuche, hier eine Heredität nachzuweisen, sind aber gescheitert, was natürlich nichts gegen die Heredität beweist, besonders wenn die Anlage recessiv vererbt wurde (WALDENSTROM 1954).

Viel wichtiger für den praktischen Arzt ist die Frage: Gibt es unter den vielen Fällen von unerklärter *Hyperglobulinämie* irgendwelche Zeichen, die auf Erbllichkeit hinweisen? Wir haben in den letzten Jahren eine Familie genau beobachten können, bei der eine erhöhte Erythrocytenenkung zuerst als Zeichen einer essentiellen Hypergammaglobulinämie gedeutet wurde. Drei Mitglieder dieser Familie zeigten jedoch später transitorische Zeichen von Lupus erythematoses disseminatus. Die

etwa 1/200 sein würde. Es ist sehr wohl möglich, daß die vererbte Anlage in Wirklichkeit eine Störung der Nierenmorphologie ist. DARMADY und Mitarbeiter konnten nämlich bei dieser Krankheit durch Microdissektion die Nephrone voneinander isolieren und nachweisen, daß der erste Teil des Tubulus contortus geschrumpft ist und „wie ein Schwanenhals“ aussieht (149). Es wird angenommen, daß dieser Teil des tubulären Apparates normalerweise die Rückresorption von Phosphat, Glucose und Aminosäuren besorgt.

Die klassische Cystinurie hat als klinisches Hauptsymptom Cystinkristalle im Harnsediment, häufig auch Nephrolithiasis. Die Harnsteine bestehen aus Cystin. Neben Cystin werden Arginin und Lysin, zwei Diaminosäuren im Harn vermehrt ausgeschieden. Niereninfektionen und Uramie können als ernste Komplikationen auftreten. Die Krankheit ist offenbar erblich, bei ihr wird Cystin nie mit vielen anderen Aminosäuren ausgeschieden, sondern immer nur in Kombination mit Lysin und Arginin. DENT hat dementsprechend die Hypothese aufgestellt, daß aliphatische Substanzen mit zwei Aminogruppen in den Tubuli durch denselben Mechanismus rückresorbiert werden (wenn auch nicht an genau der gleichen Stelle) und daß bei einer Störung ihres Rückresorptionsmechanismus alle drei Diaminosubstanzen gemeinsam im Harn auftreten.



Der Erbgang der Cystinurie mit gleichzeitiger Ausscheidung von Lysin und Arginin wurde von DEXT und HARRIS sehr genau untersucht. Sie fanden dabei sehr komplizierte Verhältnisse, so daß die Frage noch nicht endgültig klargestellt ist. Es ist möglich, daß Patienten mit schwerer Cystinurie in Wirklichkeit homozygot sind und leichtere Fälle heterozygot. Die Krankheit wurde auch bei einiigen Zwillingen beobachtet.

Eine andere Störung der Rückresorption von Aminosäuren aus dem Harn liegt bei der Wilsonschen Krankheit vor (S. 459). Hierbei werden die Aminosäuren ungefähr in demselben Verhältnis im Harn ausgeschieden, in denen sie im Blut vorkommen. Auch

Natur der biochemischen Störungen wird auf S 488 diskutiert (Abb 80) Ihre Erbllichkeit ist genau erforscht, wie bei vielen chemischen Mißbildungen kann der Erbgang wechseln Es gibt nämlich eine rezessive (anscheinend häufigere) Form und eine dominante (HOGGEN (141)) Die Krankheit ist sehr selten

Häufiger ist eine andere intermediäre Störung im Aminosäurenstoffwechsel, nämlich die sogenannte *Imbecillitas phenylpyruvica* Sie wurde erstmals von FOLLING (142) in Norwegen beschrieben (1934), und wird jetzt in allen Kulturländern gefunden Meist wird sie zufällig bei der Gerhardtischen Probe auf Acetaldehyd dadurch entdeckt daß der Harn sich stark grün färbt

Die zuerst gefundenen Fälle dieser Krankheit litten an Imbecillität und FOLLING konnte bald nachweisen daß der metabolischen Störung ein bestimmtes klinisches Syndrom entspricht Die Pigmentbildung leidet, so daß die kranken Kinder auffallend blaß sind und oft auch helle Haare haben Eine gewisse muskuläre Hypotonie scheint vorhanden zu sein Kliniker die viele solche Fälle sehen, behaupten, daß diese Kranken einen ganz charakteristischen Geruch aufweisen Die geistige Entwicklung ist gestört Die psychische Störung ist bei manchen Fällen tiefgreifender als bei anderen meistens entstehen schwere Formen von Idiotie Die allgemeine körperliche Entwicklung ist dagegen nicht besonders gehemmt

Verschiedene Theorien wurden zur Erklärung der Pathogenese dieser Gehirnschädigung aufgestellt Von einigen Autoren, z B von BICAZZ (143) wird behauptet, daß der hohe Phenylalanin Spiegel im Blut direkt toxisch wirken kann Man hat deshalb versucht den Kindern eine phenylalaninarme Kost zu geben, wobei man eine gewisse Besserung zu finden glaubte Die Resultate dieser Versuche, die auch an anderen Orten vor allem in Salt Lake City in den Vereinigten Staaten weiter geführt wurden sind immer noch sehr unsicher Es ist aber von großem Interesse, daß bewußte Korrektur eines metabolischen Fehlers die geistigen Funktionen dieser Kranken günstig beeinflussen soll In letzter Zeit mehren sich die Angaben über den Nachweis von verschiedenen anderen metabolischen Produkten im Harn dieser Kranken Die Forschung auf diesem Gebiet ist augenblicklich sehr rege, und man darf sicher aufschlußreiche Resultate erwarten

Die Erbllichkeit der Anlage ist offenbar rezessiv Verwandtenehen sind bei den Eltern der kranken häufiger als in einer Normalbevölkerung und auch die Zahlen der erkrankten Geschwister stimmen mit der Annahme einer Homozygotie gut überein Die Krankheit ist nicht sehr selten In England und in den Vereinigten Staaten wurde von zwei verschiedenen Forschern gefunden daß auf 25000 Einwohner ein Fall kommt

Eine dritte sehr seltene Störung im Tyrosinstoffwechsel wurde 1932 von GRACE MEDES (144) beschrieben Diese *Tyrosinose* war mit *Myasthenia gravis* kombiniert Der Harn reduzierte bei der Zuckerprobe, aber die reduzierende Substanz war nicht Glucose sondern Paraoxyphenylbrenztraubensäure, die in großen Mengen ausgeschieden wurde Offenbar handelt es sich um eine herabgesetzte Enzymfunktion bei der Oxydation des Tyrosins zur Homogentisinsäure (S 488), analog der Alkaptonurie, bei welcher der Abbau der Homogentisinsäure gestört ist Der Fall ist bis jetzt einzig dastehend, wurde aber sehr genau von MEDES analysiert

Es ist verlockend auch den *Albinismus* zu den Aminosäureerkrankungen zu rechnen, obwohl man bei dieser Krankheit noch nichts sicheres über eine etwaige Störung im Tyrosinstoffwechsel weiß Beim Albinismus fehlt das Hautpigment sowie das Pigment in den Haaren und den Augen Das normale Hautpigment, das Melanin, wird

Bei solchen weitverbreiteten Symptomen in den verschiedensten Geweben konnte man annehmen, daß eine Embryopathie vorliegt, d. h. eine Schädigung verschiedener Organsysteme des Foetus im frühen Foetalleben, wie dies z. B. bei verschiedenen Mißbildungen des Herzens und anderer Organe nach Rubeolainfektion der Mutter in früher Schwangerschaft der Fall ist.

Mit dem Gargoylismus verhält es sich nach BRANTE (152) anders. Dieser Autor hat die Zusammensetzung der grauen Substanz des Gehirns chemisch und histochemisch genau studiert. Es zeigt sich, daß bei dieser Krankheit reichlich Ganglioside vorkommen. Das Kohlenhydrat im Gangliosid ist ein Polysaccharid, wahrscheinlich von der gleichen Art wie das Chondrosamin, das im Knorpel und in der Cornea vorkommt. Somit scheint es wahrscheinlich, daß eine Störung im Polysaccharidstoffwechsel die verschiedenen Symptome einheitlich erklären konnte. Das Fehlen eines Enzyms ist wohl die Ursache der chemischen Mißbildung. So wäre also auch diese Störung auf einen qualitativen Defekt in der Eiweißsynthese zurückzuführen.

dessen Abbauprodukt in Form von Oxyindol sigsäure im Harn erscheint. Die vielgestaltigen Symptome dieser Krankheit wurden als endogene Vergiftung mit Oxytryptamin (= Enteramin oder Serotonin) betrachtet. Zur Erklärung der Hautsymptome, die als Pellagra gedeutet werden wurde neuerdings die Hypothese aufgestellt, daß ein Verlust an Tryptophan, das für die Bildung der Nicotinsäure notwendig ist, dadurch entstehen konnte, daß bei dieser Krankheit Tryptophan in vermehrtem Maße zu Oxytryptamin abgebaut wird, wodurch ein Mangel an Nicotinsäure entstehen konnte (UDENFRIEND (145)). Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, sie zeigen aber, daß man wahrscheinlich mit verschiedenen Erklärungen für die Störungen im Aminosäurehaushalt rechnen muß.

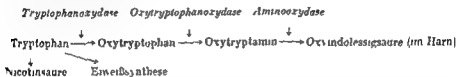


Abb. 81 Schematische Darstellung der verschiedenen Abbaueege des Tryptophans (modifiziert nach UDENFRIEND und Mitarbeitern (145))

Vor allem durch die ausgedehnten Untersuchungen, die der Londoner Kliniker DENT und der Genetiker HARRIS in Zusammenarbeit durchgeführt haben, ist die Krankheitsgruppe der *Cystinurie* ziemlich klar dargestellt worden (147, 148). Früher hatte man angenommen, daß bei der Cystinurie eine Störung der Ausscheidung von Cystin im Harn immer eine innere Störung des Aminosäurestoffwechsels wie bei der Alkaptonurie und der Phenylketonurie vorliegen würde. In den letzten Jahren wurden genaue Cystinanalysen im Blut mit polarographischen und microbiologischen Methoden durchgeführt. Bei der Cystinurie scheint eine Ansammlung von Cystin im Blut nicht die Regel zu sein. Bei den von DENT untersuchten Fällen war der Gehalt des Blutes an Cystin bei den Kranken sogar eher etwas herabgesetzt. Es gibt aber Fälle, besonders Kinder, bei denen enorme Ablagerungen von Cystin im Körper vorkommen (sogenannte Cystinose), die wohl kaum renal bedingt sein können. Es ist also möglich, daß mehrere Mechanismen an dem Zustandekommen der verschiedenen Störungen im Cystinstoffwechsel beteiligt sind. Zwei Bilder sind durch die Untersuchungen von DENT und HARRIS voneinander abgegrenzt worden: die sogenannte congenitale Cystinurie der Kinder und die klassische Cystinurie. Bei der bei Kindern beschriebenen offenbar congenitalen Cystinurie (Fanconi-Lignacsche Krankheit) (monographische Darstellung von BICKEL und Mitarbeitern (143)), treten eine Reihe von Aminosäuren, Glucose und Phosphate gleichzeitig im Harn auf. Hier muß eine ähnliche Störung der Rückresorption im Tubulus vorliegen wie bei der renalen Glucosurie, nur daß die Störung nicht allein die Glucose betrifft. Die Zuckerverluste sind klinisch unwichtig; dagegen verursacht die chronische Hypophosphatämie eine schwere Skelettstörung mit Osteoporose und Frakturen, die früher manchmal als renale Rachitis bezeichnet wurde. Zwergwuchs ist ein wichtiges Symptom. Ein Papierchromatogramm der Aminosäuren im Harn zeigt, daß man hier von *Aminoacidurie* sprechen sollte und nicht von Cystinurie. Cystinsteine kommen nicht vor. Die Erblichkeit ist noch nicht klar. Das Fanconi-Syndrom wurde mehrfach bei Geschwistern gefunden, aber niemals in zwei Generationen. Man glaubt, daß die Anlage einfach recessiv vererbt wird. Sie ist selten und die Zahl von 1:40000 wurde für den homozygoten Zustand angenommen. Dies würde bedeuten, daß die Ganhäufigkeit

Literaturverzeichnis

- 45 BLIV G TISELIUS A und SVENSSON H J Biol Chem Baltimore 137 (1941)
 485 — 46 PEDERSEN K O Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions
 Upsala 1945 — 47 JONES H B GOFMAN J W LINDGREN F T LYOT T P GRAHAM
 D M STRISOWER B und NICHOLS A V Amer J Med 11 (1951) 358 GOFMAN J W
 RUBIN L McGINLEY J P und JONES H B BAR D P Russ J M Loeber H A und
 KEL H G Fed Proc 6 (1950) 193 — 50 MALVROS H und SWART B Acta med
 TULLIS C Acad Press 1 (1953) — 51 SWART B Scand J Clin Laborat Invest Suppl 9 (1953)
 Scand 145 (1953) 361 — 52 TILLET W S und TILLET W S und
 — 51 a SEITZ V Acta med Scand 196 (1947) — 53 McCARTY M J Exper Med 6 (1921)
 FRANCIS T J Exper Med 6 (1921) — 54a HEDLUND P und HEDLUND P
 491 — 54 HEDLUND P Acta med Scand 196 (1947) — 55a HEDLUND P und
 BRATTSTEN J Scand J Clin Laborat Invest 5 (1945) 359 — 55a JAYLE M F Presse med 164 — 57 VANLIQST
 SCHWEIZ med Wochr 70 (1952) 31 — 58 WALDENSTROM H Klin Wochr 23
 1752 — 56 PEDERSEN K O J Physic Colloid Chem 31 (1947) 164 — 57 VANLIQST
 B Etud Neo natales 1 (1952) 15 — 60 a LETTERER E und SCHNEIDER G Plasma 1
 2235 — 59 WALDENSTROM H Acta chir Scand 63 (1958) 1 — 60 LETTERER E
 Dtsch med Wochr 1 (1950) 15 — 60 a LETTERER E und SCHNEIDER G Plasma 1
 (1953) 263 — 61 HOTTINGER A Hungerodem Hungeretuberkulose Basel 1948 —
 LABHARDT T A J Verb Dtsch Ges inn Med 60 (1949) 33 — 62 NOKKENBAUCHE W Klin Wochr 23
 67 WALDENSTROM J Verb Dtsch Ges inn Med 60 (1949) 33 — 62 NOKKENBAUCHE W Klin Wochr 23
 Scand J Clin Laborat Invest 50 (1949) 33 — 62 NOKKENBAUCHE W Klin Wochr 23
 1 (1942) 805 815 — 65 ZOLLNER N EYMER K P und McFARLANE A S Biochem J London 67 (1954)
 (1950) 62 — 65a HUPPCHER J H und McFARLANE A S Biochem J London 67 (1954)
 186 195 — 66 AUHRENS E H Baltimore 29 (1950) 299 — 68 SCHROENHEIMER R
 und BLONDHEIM S H Medicine Nord med 38 (1948) 1942 — 69 WHIFFER G H J
 S HARNELL J und KAWA H Acta med Scand 141 (1951) 195 — 71 WALDENSTROM J Acta med
 The dynamic state of body constituents Cambridge 1951 — 71 WALDENSTROM J Acta med
 Exper Med 69 (1949) 339 — 72 WALDENSTROM J Schweiz med Wochr 78 (1948)
 SONCK C E Acta med Scand 141 (1951) 195 — 72 WALDENSTROM J Schweiz med Wochr 78 (1948)
 Scand Suppl 266 (1952) 931 — 72 WALDENSTROM J Schweiz med Wochr 78 (1948)
 907 — 3 SMITH E L und GREENE R D J Clin Invest 23 (1949) 437 — 8 KLINCK
 74 SMITH E L und JACOB R V Annual Rev Microbiol Stanford 6 (1952) 20 —
 5 BRAND E KASSEL B und SAIDEL L J J Clin Invest 23 (1949) 437 — 8 KLINCK
 F Virchows Arch path Anat 313 (1944) 89 — 77 KLEMPERER P Ann Int Med 23
 (1948) 1 — 78 RICH A R Harvey lect 42 (1946-47) 106 — 9 LAURELL A B Acta
 path microbiol Scand Suppl 103 (1945) — 80 HASERICK J R und LONG R Ann
 Int Med 87 (1957) 559 — 81 BLOM G E Amer J Med 3 (1947) 750 — 80 DEUTSCH
 E Die Hemmkörperperhamophie Wien 1950 — 82 LUSCHER E und LARHART 1 Schweiz med Wochr
 med Scand Suppl 297 (1945) — 83 PILLEMER L Chu F SEITZ V und ECKER E E J
 77 (1947) 190 — 85 UHLMINGER E Helvet med acta 16 (1949) 508 — 86 FAYRE GILLY
 J Lyon med c mehrere Arb — 88 PILLEMER L Chu F SEITZ V und ECKER E E J
 Med 163 (1930) 28 — 88 PILLEMER L Chu F SEITZ V und ECKER E E J
 Immunol Baltimore 40 (1949) 51 — 88a PILLEMER L Chu F SEITZ V und ECKER E E J
 Todd E W und WARDLAN A C Science 120 (1951) 279 — 88b RUBENSTROU L Dtsch
 med Wochr 80 (1955) 1748 — 89 OLIVIERO B Acta med Scand 92 (1937) 415 —
 90 SEN GUPTA P C Rao S S LARIBI D C und Moscovitz H Multiple myeloma New
 York 1953 — 90 VAN DONCKELE C K V Multipelmyelom 1942 — 97 BERNHARDT M
 BARRE F Sem hdp Paris 20 (1949) 2687 — 98 FAGRAEUS 1 Acta med Scand 92 (1937) 415 —
 Scand 91 (1937) 403 — 95 BING J und PLUM P Acta med Scand 92 (1937) 415 —
 96 GORMSEY H Knoeglemarvundersogelser kopenhavn 1942 — 97 BERNHARDT M
 201 (1948) — 99 JANSSEN L W Verh Akad wet Amsterdam 47 (1951) 2 — 100 WAL
 und KUNKEL H G J Exper Med 101 (1955) 85 — 100 RUNDLES V COOPER G R
 und WILLET R W Amer J Med 11 (1951) 249 — 103 WILHELMY F Helvet med acta 17 (1950) 19 —
 WUNDERLY C DE NICOLA P und HUGENTOBLE F Helvet med acta 17 (1950) 19 —
 105 WUNDERLY C DE NICOLA P und HUGENTOBLE F Helvet med acta 17 (1950) 19 —
 106 WUNDERLY C DE NICOLA P und HUGENTOBLE F Helvet med acta 17 (1950) 19 —

dessen Abbauprodukt in Form von Oxyindollessigsäure im Harn erscheint. Die vielgestaltigen Symptome dieser Krankheit wurden als endogene Vergiftung mit Oxytryptamin (= Enteramin oder Serotonin) betrachtet. Zur Erklärung der Hautsymptome, die als Pellagra gedeutet werden wurde neuerdings die Hypothese aufgestellt, daß ein Verlust an Tryptophan, das für die Bildung der Nicotinsäure notwendig ist, dadurch entstehen konnte, daß bei dieser Krankheit Tryptophan in vermehrtem Maße zu Oxytryptamin abgebaut wird, wodurch ein Mangel an Nicotinsäure entstehen konnte (UDENFRIED (145)). Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, sie zeigen aber, daß man wahrscheinlich mit verschiedenen Erklärungen für die Störungen im Aminosäurehaushalt rechnen muß.

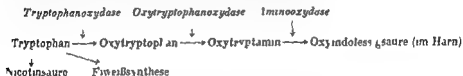


Abb 81 Schematische Darstellung der verschiedenen Abbauwege des Tryptophans (modifiziert nach UDENFRIED und Mitarbeitern (145))

Vor allem durch die ausgedehnten Untersuchungen, die der Londoner Kliniker DENT und der Genetiker HARRIS in Zusammenarbeit durchgeführt haben, ist die Krankheitsgruppe der Cystinurie ziemlich klar dargestellt worden (147, 148). Früher hatte man angenommen, daß bei der Cystinurie eine Störung des Aminosäurestoffwechsels wie bei der Alkaptonurie und der Phenylketonurie vorliegen würde. In den letzten Jahren wurden genaue Cystinanalysen im Blut mit polarographischen und microbiologischen Methoden durchgeführt. Bei der Cystinurie scheint eine Ansammlung von Cystin im Blut nicht die Regel zu sein. Bei den von DENT untersuchten Fällen war der Gehalt des Blutes an Cystin bei den Kranken sogar eher etwas herabgesetzt. Es gibt aber Fälle, besonders Kinder, bei denen enorme Ablagerungen von Cystin im Körper vorkommen (sogenannte Cystinose), die wohl kaum renal bedingt sein können. Es ist also möglich, daß mehrere Mechanismen an dem Zustandekommen der verschiedenen Störungen im Cystinstoffwechsel beteiligt sind. Zwei Bilder sind durch die Untersuchungen von DENT und HARRIS voneinander abgegrenzt worden: die sogenannte congenitale Cystinurie der Kinder und die klassische Cystinurie. Bei der bei Kindern beschriebenen offenbar congenitalen Cystinurie (Fanconi-Lignacsche Krankheit) (polarographische Darstellung von BICHEL und Mitarbeitern (143)) treten eine Reihe von Aminosäuren, Glucose und Phosphate gleichzeitig im Harn auf. Hier muß eine ähnliche Störung der Rückresorption im Tubulus vorliegen wie bei der renalen Glucosurie, nur daß die Störung nicht allein die Glucose betrifft. Die Zuckerverluste sind klinisch unwichtig, dagegen verursacht die chronische Hypophosphatämie eine schwere Skelettstörung mit Osteoporose und Frakturen, die früher manchmal als renale Rachitis bezeichnet wurde. Zwergwuchs ist ein wichtiges Symptom. Ein Papierchromatogramm der Aminosäuren im Harn zeigt, daß man hier von Aminoazidurie sprechen sollte und nicht von Cystinurie. Cystinsteine kommen nicht vor. Die Erbllichkeit ist noch nicht klar. Das Fanconi-Syndrom wurde mehrfach bei Geschwistern gefunden, aber niemals in zwei Generationen. Man glaubt, daß die Anlage einfach recessiv vererbt wird. Sie ist selten und die Zahl von 1:40000 wurde für den homozygoten Zustand angenommen. Dies würde bedeuten, daß die Genhäufigkeit

In den letzten Jahren wurde noch eine weitere, wiederum ganz andere Form der Aminoacidurie beschrieben, die ebenfalls genetisch bedingt ist. Bei der *Galactosurie* der Kinder hat der Organismus offenbar die Fähigkeit (das Enzym) verloren, die Galactose aus dem Milchzucker in Glucose überzuführen. Die Kinder werden durch Mangel an Glucose schwer geschädigt, wenn die Diagnose nicht rechtzeitig gestellt wird und die Milchnahrung durch geeignetere Kohlenhydrate ersetzt wird. Bei dieser Krankheit wurde eine Aminoacidurie beschrieben (HARRIS), die dadurch bedingt sein kann, daß die hohe Ausscheidung von Galactose im Glomerulusfiltrat die Rückresorption der Aminosäuren im Tubulusapparat blockiert; ein weiteres Beispiel der komplizierten gegenseitigen Einflüsse von Enzymdefekten und tubularer Rückresorption lebenswichtiger Substanzen. Die Erbliehkeit ist wahrscheinlich recessiv.

Bei den hier beschriebenen seltenen Stoffwechselstörungen sind drei oder vier verschiedene Möglichkeiten zu unterscheiden:

Ungenügende Bildung eines spezifischen Proteins, gewöhnlich eines Enzyms, wodurch der Stoffwechsel an einer bestimmten Stufe gehemmt wird.

Pathologische Ausscheidung einer Substanz, bis jetzt nur als Anomalie renaler Natur bekannt. Es scheint möglich, daß auch solche Krankheiten mit dem Verlust eines für die Resorption notwendigen Enzyms zusammenhängen können (Die angehörigen chemischen Mißbildungen sind oft auf die Störung der Synthese irgend eines wichtigen Proteins zurückzuführen, wie dies bereits auf Seite 458 bei der Agammaglobulinämie, der Akatalasämie und den Hämoglobinkerkrankungen diskutiert wurde.)

Embryopathien durch intrauterine Schädigung des Foetus, z. B. durch Virosen.

Als vierte Gruppe möchte ich noch das familiäre Vorkommen von Tumoren erwähnen, z. B. in den endokrinen Organen, wobei offenbar eine abnorme Stimulierung des Wachstums des Tumorgewebes vorhanden ist. (Familiäres Vorkommen von bilateralen Phäochromocytomen ist beschrieben.)

Eine interessante chemische Mißbildung, die früher als eine Störung des Lipidstoffwechsels betrachtet wurde, ist das sogenannte *Hurler-Pfaundersche Syndrom*. Es wird auch in der angelsächsischen Literatur *Gargoylismus* genannt, weil die Kranken an eine Gargoyle erinnern.

obachtet. Das Vorkommen ziemlich zahlreicher Vetternhehen bei den Eltern der Kranken spricht für Homozygotie, d. h. recessiven Erbgang. Die Symptome treten in den verschiedensten Organsystemen auf, vor allem im Gehirn, mit Idiotie als Folge und im Knorpel mit den schwersten Skelettdeformitäten. Auch die Cornea ist bisweilen durch Einlagerungen, die zu Blindheit führen, betroffen. Eine ganz auffallende Beobachtung bei dieser Krankheit ist das Vorkommen einer eigenartigen Störung der Granula in den Leucocyten, die zuerst von ALDER in der Schweiz beschrieben wurde und deshalb mit Recht als Aldersche Anomalie bezeichnet wird. Eine Zusammenstellung vieler Fälle ergab, daß von 34 Personen mit Alderscher Granulationsanomalie nicht weniger als 25 auch die Zeichen des Hurlerschen Syndroms aufwiesen. In einer von URBWITZ zitierten Familie (151) waren die Eltern verwandt, zwei ihrer Kinder litten an Gargoylismus mit der Alderschen Anomalie der Leucocyten. Drei nähere Verwandte mit Skelettdeformitäten und Idiotie waren jung gestorben. Es scheint demnach sehr wahrscheinlich, daß die abnorme Körnelung der Granulocyten als Symptom einer allgemeinen Störung aufzufassen ist.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

GLYNN A B The plasma proteins in disease *Advances in Protein Chemistry* 4 Band 5 195 New York 1948 — POLE I *Patologia e clinica del protidoplasma* Milano 1951 — WEHRMANN F und WUNDERLY C Die Bluteiweißkörper des Menschen Basel 1952 — TELLIS J L (ed) *Blood cells and plasma proteins Their state in nature* New York 1953 — NEURATH H und BAILEY K The Proteins Chemistry biological activity and methods New York 1954 — Eiweißstoffwechsel und seine Probleme für die Therapie Verh dtsch Ges inn Med 1949 München 1949 — KABAT I A Progress in Allergy 9 11 Basel New York 1949 WUNDERLY C Die Papierelektrophorese Varau 1954

Einzeldarstellungen

1 TISZELIUS A Trans Faraday Soc 33 (1937) 524 — 2 SVENBERG T und PEDERSEN K (Dtsch Klin Wschr 24 (1950) 693 — (1950) 273 — 3a TURBA EISENBERGER F und EDERIG K und KNEDEL M und HANNIG K Naturwiss und med Wschr 74 (1949) 686 — 8 MALMROS H und BLIX G Acta med Scand Suppl 170 (1946) — 8a STERN K G und REISER M Yale J Biol 19 (1946) 67 — 9 JANUKE K und SCHOLTAN W Zschr exper Med 122 (1953) 39 — 10 JANUKE K Zschr exper Med 129 (1955) 59 — 11 WALDENSTROM J Congr franç de méd XVII 94 Genes (1949) 49 — 12 FARRARIS R Acta med Scand 55 (1921) 1 — 13 BING J Acta med Scand 59 (1936) 478 — 13a KNEDEL M und RIBE F W Klin Wschr 33 (1955) 64 — 14 MACLAGAN N Brit J Exper Path 25 (1944) 234 — 15 KUNZEL H O AHRENS L H und EISENBERGER W J Gastroenterology Baltimore 11 (1948) 15 — 16 WUNDERLY C und WEHRMANN F Schweiz med Wschr 73 (1945) 1128 — 17 WEHRMANN F und WUNDERLY C Die Bluteiweißkörper des Menschen Basel 1952 — 18 ADYER P L und WALDENSTROM J Uptake of iron 54 (1949) 91 — 19 PHILLIPS R VAN GUYKE D DLF A LUNSON K HAMILTON P und ARCHIBALD R Copper sulphate method for ... 1945 — Chemical Dis Child Schweiz 1 Wschr 20 (1955) 363 — 2a BRITTON O Pediatrics (Ill) 9 (1952) 722 — 25 BENN H H Klin Wschr 32 (1954) 756 — 26 TAKAHARA S Lancet London 2 (1952) 1101 — 27 GIBSON Q H Biochem J London 42 (1948) 13 — 28 BENYHOLD H KALLIS I und RUSZYAK S Die Eiweißkörper des Blutplasmas Dresden 1938 — 29 FÄLLING I Science 110 (1949) 543 — 30 NEEL J W Amer J Human Genetics 6 (1954) 208 — 31 SINGER K Amer J Med 19 (1955) 633 — 32 BENYHOLD H Erg inn Med 42 (1932) 23 — 33 HOLMBERG C G und LALRELL C B Acta physiol Scand 10 (1953) 30 — 34 SCHADZ A und CAROLINE L Science 101 (1916) 340 — 35 LALRELL C B Acta physiol Scand Suppl 170 (1946) — 36 KOECHLIN H A J Amer Chem Soc 74 (1952) 2649 — 37 WALLENIUS G Scand J Clin Labcat Invest 4 (1952) 24 — 38 LALRELL C B Pharmacol Rev Baltimore 4 (1952) 371 — 39 VAHLQUIST H Acta paediatrica Suppl 5 (1941) — 40 BEARY A G und KUNZEL H G Proc Soc Exper Biol Med NY 85 (1954) 44 — 41 GIBLER C J LAHEY M F CARTWRIGHT G F und WINTROBE M M J Clin Invest 32 (1953) 404 — 42 GUYMAN A B Metabolic interrelations Macy Found Conf 5 (1954) New York — 43 HORST W Klin Wschr 33 (1955) 961 — 43a HORST W und SCHLAFER K Klin Wschr 33 (1953) 40 — 44 MACHENBERG M Bull Soc chem Biol Paris 11 (1929) 268 483 —

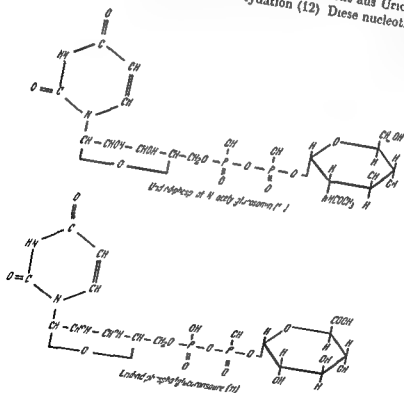
Biosynthese der Hyaluronsäure

zeigt die wahrscheinliche Struktur der Hyaluronsäure. Die negative Rotation $([\alpha]_D^{18} = -65^\circ)$ weist auf glykosidische Bindungen vom Typus β hin.

Bei der Bestimmung des Molekulargewichts der Hyaluronsäure erhält man sehr verschiedene Werte, je nachdem ob physikalische oder chemische Methoden verwendet werden. Durch Messung der Viskosität und der Stromungsdoppelbrechung wurden Werte von 200000 bis zu mehreren Millionen gefunden, wogegen reduktometrische Bestimmungen an einem gleichen Produkt ein (chemisches) Molekulargewicht von 20000 bis 200000 ergaben. Es ist wahrscheinlich, daß die physikalischen Bestimmungen eher einem Partikelgewicht (Aggregat von mehreren Molekülen) als einem Molekulargewicht im chemischen Sinne entsprechen.

Biosynthese

Hämolysierte Streptococci der Gruppe A wurden in Kulturmedien, die Glucose 1^{14}C oder Glucose 6^{14}C enthielten, gezüchtet und die Hyaluronsäure der Kapseln und der kulturlos isoliert. Spaltung zu den Monosacchariden und Abbau der letzteren zeigte, daß sowohl Glucosamin wie Glucuronsäure ohne Umwandlung in der Kohlenstoffkette aus Glucose gebildet wurden. Freies Glucosamin und N-Acetylglucosamin können ebenfalls zum Aufbau von Hyaluronsäure verwendet werden, nicht aber Glucuronsäure (8, 9). Über den Mechanismus der Bildung des Polysaccharids ist noch nichts bekannt, doch konnte aus Hefezellen und aus Hühnerovoiden Uridindiphosphat γ -acetylglucosamin isoliert werden (10) und aus Leber Uridindiphosphatglucuronsäure (11). Letztere Verbindung entsteht aus Uridindiphosphatglucose durch eine an DP^{+} gebundene Oxidation (12). Diese nucleotidgebundenen



Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

GUTMAN A B The plasma proteins in disease *Advances in Protein Chemistry* 4 Band 2 150 New York 1948 — POLI F *Fisiopatologia e clinica del protidoplasma* Milano 1951 — WEHRMANN F und WUNDERLY C Die Bluteiweißkörper des Menschen Basel 1952 — TELLIS J L (ed.) Blood cells and plasma proteins Their state in nature New York 1953 — NEUBAU H und BAILEY K The Proteins Chemistry biological activity and methods New York 1954 — Eiweißstoffwechsel und seine Probleme für die Therapie Verh. dt. Ges. inn. Med. 1949 München 1949 — KABAT E A Progress in Allergy 11 Basel New York 1949 WUNDERLY C Die Papierelektrophorese Aarau 1954

Einzeldarstellungen

1 TISELILS A Trans. Faraday Soc. 33 (1937) 524 — 2 SVEDBERG T und PEDERSEN K O Die Ultrazentrifuge Dresden Leipzig 1940 — 3 KORVER G Klin. Wschr. 29 (1950) 693 — 4 CREMER H D und TISELILS A Biochem. Zschr. 320 (1950) 273 — 4a TILBA F und ERENKEL H Naturwissenschaften 37 (1950) 93 — 5 LIESEBRECHT F und EDER M Klin. Wschr. 29 (1951) 60 — 6 GRASSMANN W HANNIG K und KNEDEL M Dtsch. med. Wschr. 76 (1951) 333 — 6a GRASSMANN W und HANNIG K Naturwissenschaften 37 (1950) 496 — 7 ZOLLNER N IYMER K P und SCHEID L Dtsch. med. Wschr. 74 (1949) 486 — 8 MALMROS H und BLIX O Acta med. Scand. Suppl. 170 (1946) — 8a STERN A G und REISER M Yale J Biol. 19 (1946) 67 — 9 JANHYKE K und SCHOLTAN W Zschr. exper. Med. 122 (1953) 39 — 10 JANHYKE K Zschr. exper. Med. 125 (1955) 59 — 11 WALDENSTROM J Congr. franc. de méd. 1949 Gess. Geneva (1949) 49 — 12 FAHRAEUS R Acta med. Scand. 53 (1921) 1 — 13 BING C Acta med. Scand. 48 (1936) 478 — 13a KNEDEL M und BUDÉ F W Klin. Wschr. 31 (1955) 64 — 14 MACLAGAN W Brit. J. Exper. Path. 25 (1944) 23 — 15 KUTCHER H O ANDREWS F H und EISENMEYER W J Gastroenterology Baltimore 11 (1948) 15 — 16 WUNDERLY C und WEHRMANN F Schweiz. med. Wschr. 76 (1955) 1128 — 17 WEHRMANN F und WUNDERLY C Die Bluteiweißkörper des Menschen Basel 1952 — 18 ADNER P L und WALDENSTROM J Upsala. Lak. foren. forh. 34 (1949) 91 — 19 PHILLIPS R VAY SLIKE D DOLL A EMERSON K HAMILTON P und ARCHIBALD R Copper sulphate method for measuring specific gravities of whole blood and plasma J. Macy Jr. Foundation April 1945 — 20 GARRON A E Inborn Errors of Metabolism London 1923 — 21 BEADLE G W Chemical Rev. 37 (1945) 15 — 22 BALTON O Apt. L. GITLIN H und JANEWAY C Amer. J. Dis. Child. 54 (1952) 632 — 23 KILLYEPP N PEDERSEN K O und WALDENSTROM J Schweiz. med. Wschr. 85 (1955) 363 — 24 BALTON O Pediatrics (Ill.) 9 (1952) 722 — 25 BENY H L L. H. Klin. Wschr. 32 (1954) 756 — 26 TAKAHARA S Lancet London 2 (1952) 1101 — 27 GIBSON Q H Biochem. J. London 12 (1948) 13 — 28 BENYHOLD H KALLIN I und RUSZYIAK S Die Eiweißkörper des Blutplasmas Dresden 1938 — 29 FALLING I Science 110 (1949) 543 — 30 NEEL J W Amer. J. Human Genetics 6 (1944) 208 — 31 SINGER K Amer. J. Med. 14 (1955) 633 — 32 BENYHOLD H Erg. inn. Med. 42 (1932) 23 — 33 HOLMBERG C G und LACRELL C B Acta physiol. Scand. 10 (1945) 30 — 34 SCHADE A und CAROLINE L Science 104 (1946) 340 — 35 LACRELL C B Acta physiol. Scand. Suppl. 170 (1946) — 36 KOEHLIN B A J. Amer. Chem. Soc. 71 (1949) 2649 — 37 WALLENYIS G Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 4 (1952) 41 — 38 LACRELL C B Pharmacol. Rev. Baltimore 4 (1952) 31 — 39 VALLQUIST H Acta paediatr. Suppl. 5 (1941) — 40 BEARY A G und KENNEL H G Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 53 (1954) 44 — 41 GIBLER C J IREY M I CARTWRIGHT G I und WINTROBE M M J. Clin. Invest. 32 (1953) 40 — 42 GUTMAN A B Metabolic interrelations Macy Found. Conf. 5 (1954) New York — 43 HORST W Klin. Wschr. 32 (1954) 961 — 43a HORST W und SCHAFER K Klin. Wschr. 31 (1953) 340 — 44 MACHESKY M Bull. Soc. chim. biol. Paris 11 (1929) 268, 483 —

Die Reaktionen zur *Bestimmung* der Hyaluronidase sind physikochemischer chemischer und biologischer Art (22)

Der *Mucingerinnsel Verhinderungstest* (mucin clot prevention test) beruht auf der Eigenschaft hochpolymerer Hyaluronsäure mit Serumweiß bei leichtem Ansäuern ein Gerinnsel zu bilden. Unter der Einwirkung zunehmender Mengen Hyaluronidase wird weniger Gerinnsel gebildet. Bestimmt wird die Mindestmenge Hyaluronidase, die die Gerinnselbildung unterdrückt.

Beim *Trübungsverminderungstest* (turbidity reduction test) setzt man zu einer Hyaluronsäurelösung bei pH 4,2 verdünntes Serum. Es entsteht eine kolloidale Suspension, die turbidimetrisch bestimmt werden kann. Die Trübung nimmt ab, wenn das Substrat vorher mit Hyaluronidase behandelt wurde. Es ist notwendig, für diesen Test hochgereinigte Hyaluronsäure von niedriger Viskosität zu benutzen.

Unter der Einwirkung von Hyaluronidase nimmt die Viskosität von Lösungen hochpolymerer Hyaluronsäure rapid ab. Der *Viskositätsverminderungstest* (viscosity reduction test) wird meistens so durchgeführt, daß Substrat und Ferment im Viskosimeter gemischt werden und das Zeitintervall bestimmt wird, in dem die Auslaufzeit des Viskosimeters auf die Hälfte des Ausgangswertes gefallen ist. Die Resultate sind von der Art und Konzentration des verwendeten Puffergemisches abhängig.

Die beste Hyaluronidase Methode ist wahrscheinlich die *colorimetrische Bestimmung* der während des Abbaus von Hyaluronsäure freigesetzten reduzierenden Zucker. Die Methode setzt allerdings ein hochgereinigtes Substrat und eine ziemlich große Fermentmenge voraus, auch kann sie nicht verwendet werden, wenn der Einfluß reduzierender Substanzen (z. B. Serum) auf die Aktivität des Ferments untersucht werden soll.

Die *Spreading Reaktion*, die am eingehendsten untersuchte biologische Wirkung der Hyaluronidase, kann bei genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen quantitativ ausgewertet werden. Tusche oder Hamoglobinlösungen werden mit oder ohne Hyaluronidase in die Haut eines Versuchstieres injiziert und der Größenunterschied der Farbflecken wird nach einem kurzen Zeitabschnitt bestimmt. Als Maßstab für die Komplexität dieses biologischen Vorgangs mag die Tatsache dienen, daß auch bei genauester Einhaltung der Reaktionsbedingungen die Fehlergrenze $\pm 30\%$ beträgt (23).

Die Literatur über die *Hemmung der Hyaluronidase* ist so ausgedehnt und oft so widerspruchsvoll, daß in der Folge nur ein kurzer Überblick gegeben werden kann (23a).

Verschiedene anionische hochpolymere Substanzen wie Heparin, sulfonierte Acetylcholine oder nitrierte Hyaluronsäure, sulfonierte Cellulose, sulfoniertes Chitin und sulfoniertes Xylan üben auf Hyaluronidase eine starke Hemmung aus, die wahrscheinlich kompetitiver Natur ist (24). Die ursprünglich der Salicyl- und Gentisinsäure zugesprochene Hemmung wurde auf Verunreinigungen zurückgeführt, die auch durch alkalische Oxydation dieser Substanzen erhalten wurden. Es handelt sich bei diesen Hemmstoffen wahrscheinlich um polymere Polyphenole. Auch Di- und Tri-

stärke Inhibitoren. Da es sich bei allen obengenannten Substanzen um ungeladene Elektrolyte handelt, liegt die Vermutung nahe, daß sie neben dem mit dem Substrat kompetitiven Effekt auf das Ferment auch unspezifisch mit den kationischen Gruppen

- med Wschr 74 (1949) 481 — 107 LUDIN H Schweiz med Wschr 77 (1947) 190 —
 108 SANDKÜHLER S Dtsch med Wschr 74 (1949) 1563 — 109 OLHAGEN H Acta
 med Scand Suppl 190 (1947) 478 — 110 OLHAGEN B THORELL B und WISING P
 Scand J Clin Laborat Invest 1 (1949) 49 — 111 LEWIS L A und PAGE I H Amer
 J Med 17 (1954) 670 — 112 SACHS H A Cady P und Ross G Amer J Med 17
 (1954) 662 — 113 KUNKEL H G SLATER H J und Good H A Proc Soc Exper
 Biol Med 84 (1954) 400 — 114 KUNKEL H G und HÄSSIG A
 Acta med Scand 152 (1954) 141 — 115 KUNKEL H G und WETTERLOW L
 Acta med Scand 152 (1954) 141 — 116 KUNKEL H G und KUNKEL
 S M und KUNKEL S M Fed Proc 13
 32 (1954) 998 —
 117 KUNKEL H G (1951) 705 —
 120 W Dent C H und Rose G A Bio
 chem Cooper G R und Willet R W
 Amer De ermitteln in urine en serum bij
 de ziekte van Kahner the urinary and serum proteins in myelomatosis (with a summary
 in english) Utrecht 1954 — 124 WALDENSTROM J Presse med Paris 57 (1949) 213 —
 125 LERNER A B und WATSON C J Amer J Med Sc 214 (1947) 410 — 126 LERNER
 A B BARNUM C P und WATSON C J Amer J Med Sc 214 (1947) 416 — 127 FLEM
 BERG T und LEHMANN J Nord med 23 (1944) 1565 — 128 ABRAMS A COHEN P P
 und MAYER O O J Biol Chem 197 (1952) 207 — 129 SCHWARTZ T B und JAGER B V
 Lancet 1952 — 130 GIAMPALMO A und MARMONT A Minerva
 med id FASER M Acta med Scand 129 (1947)
 131 (1950) 390 — 132 HOLMBERG C G und
 GRONWALL A Zschr physiol Chem 273 (1942) 199 — 133 PALM N F Acta ophth
 hyn 22 (1944) — 135 WALDENSTROM J Acta med Scand 117 (1944) 216 — 136 TISCHEN
 DORFF W und HARTMANN F Acta haemat 4 (1950) 34 — 137 HABICH H Schweiz
 med Wschr 83 (1953) 1253 — 138 WUNDERLY C WEHRMANN F und HÄSSIG A Atti
 del VI Congresso Internazionale di Microbiologia Roma 2 (1953) 28 — 138a PERVIS B
 WEHRMANN F und WUNDERLY C Acta haemat 11 (1954) 309 — 139 ÅGREN H
 Upsala lab fören förh 57 (1952) 223 — 140 MANDEMA E van der Schaff P C und
 HILSMAN T H I J Laborat Clin Med S Louis 45 (1955) 261 — 141 HOGREN L
 Proc Royal Soc Edinb 52 (1932) 26 — 142 FOLLING A Mohr O L und Rind L
 Oligophrenia phenylpyruvic Norsk Akad Videnskap 13 (1945) — 143 BICKEL H Small
 wood W C SWEETIE J M DAAR J Q J Med 42 (1952)
 Suppl 90 — 144 MEDES G Biochem J 42 (1952)
 145 BACH J und UDENFRIED H Amer J Med 15 (1953) 145
 und LUNDBERG E Acta med Scand 152 (1954) 141 — 146 HARRIS
 H Ann Eugen 16 (1951) 60 — 148 HARRIS H chemical
 Genetics Galton Laboratories of eugenics memoirs Cambridge 1955 — 149 DARMADY
 E M CLAY R D und HAWKINS M J Path Bact 65 (1953) 551 — 150 LEWIS L
 und Hood H Amer J med Sc 221 (1952) 392 — 151 UDRITZ E Sang Paris 25 (1954)
 296 — 152 BRANTZ G Scand J Clin Lab Invest 4 (1952) 43

Perjodatoxydation der Polysaccharide und Sichtbarmachung der gebildeten Aldehyde durch Schiff's Leucofuchsin (37, 38) Perjodat reagiert unter gewissen Bedingungen spezifisch mit α Glykolen, welche es zu Aldehyden oxydiert. Diese können dann mit Leucofuchsin sichtbar gemacht werden. Hyaluronsäure reagiert jedoch nicht mit Perjodat und Chondroitinschwefelsäure reagiert nur sehr langsam, so daß wahrscheinlich noch andere Substanzen wenigstens teilweise für die Färbung verantwortlich sind.

Als Kontrolle für die Spezifität beider Reaktionen wurden die Gewebeschnitte vor der Färbung mit Hyaluronidase behandelt. Die beobachtete Abnahme der Färbbarkeit kann jedoch nicht nur auf die Spaltung der Mucopolysaccharide zurückgeführt werden, da der gleiche Effekt auch durch Einwirkung von proteolytischen Fermenten erhalten wurde. Die Entwicklung streng spezifischer Methoden für die histochemische Identifizierung der Mucopolysaccharide ist äußerst wünschenswert, da die zur Zeit gebrauchten Reaktionen bestenfalls hinweisender Natur sind.

Unter der Bezeichnung *Kollagenkrankheiten* faßte KLEMPERER (39) eine Gruppe akuter und chronischer Krankheiten unklarer Ätiologie zusammen, die sich durch ausgedehnte Veränderungen des Bindegewebes, besonders in der intercellularen Grundsubstanz, auszeichnen. In der letzteren wird in den Anfangsstadien fast immer Ödem sowie die Ansammlung von metachromatischer Substanz und eine Zunahme der Mastzellen beobachtet. Auch tritt im Bindegewebe eine als *Fibrinoid* bezeichnete eosinophile Substanz von bandartiger Struktur auf, die von Fibrin und Kollagen verschieden ist (40) und auf Grund ihrer metachromatischen Färbbarkeit und ihrer positiven Reaktion mit Perjodat als ein Komplex aus Mucopolysacchariden und basischem Protein angesprochen wurde (41). Die Bildung von Fibrinoid ist jedoch nicht auf die Kollagenkrankheiten beschränkt, sondern kann auch durch verschiedene unspezifische Reize ausgelöst werden. Es ist auch in keiner Weise erwiesen, daß es sich in allen Fällen von Kollagenkrankheiten um eine im chemischen Sinne gleiche Substanz handelt. Die Gruppe der Kollagenkrankheiten umfaßt akuten Gelenk-rheumatismus, rheumatoide Arthritis (primär-chronische Polyarthritis), Polyarteritis, akuten Lupus erythematodes (Lupus erythematodes disseminatus), Sklerodermie und Dermatomyositis. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die lange als spezifisch angesehenen Veränderungen des Bindegewebes hauptsächlich auf die beschränkte Reaktionsfähigkeit desselben zurückzuführen sind, so daß verschiedene ätiologische Faktoren das gleiche histologische Bild hervorrufen können.

Chondroitinschwefelsäure

Vorkommen, Darstellung und Konstitution

Die Chondroitinschwefelsäure wurde erstmals von FISCHER und BOEDEKER (42) im Jahre 1861 sowie von KROCKENBERG (43) im Jahre 1881 isoliert. Sie bildet einen der Hauptbestandteile des Knorpelgewebes, von dessen Trockengewicht sie bis zu 40% ausmachen kann. Auch aus Haut, Sehnen, Herzklappen, Aortenwand und Nabel

Er die Darstellung dient meist
oder mit Salzlosungen extra
ausbeute, aber ein höhermole
kulares Produkt. Eiweiß wird durch Fällung mit Phosphorwolframsäure oder mit der Sevag'schen Methode entfernt. Das Natriumsalz der Chondroitinschwefelsäure kann

Stoffwechsel der Mucopolysaccharide

Von

Josef Felbg

Die Mucopolysaccharide deren chemische Zusammensetzung weitgehend bekannt ist, bestehen aus Uronsäure Aminosucker und zum Teil Schwefelsäure. Infolge ihrer stark anionischen Natur kommen sie im Organismus wahrscheinlich meist in Komplexverbindungen mit (basischen) Proteinen vor. Die Funktion der Mucopolysaccharide ist sehr vielfältig, da diese Stoffe sowohl als strukturelles Element des Knorpels als auch in der Regulierung des Wassergehaltes und der Permeabilität des Bindegewebes, bei der Gerinnung des Blutes und als serologische Blutgruppensubstanzen eine wichtige Rolle spielen.

Hyaluronsäure

Vorkommen, Darstellung und Konstitution

Hyaluronsäure wurde erstmals von MEYER und PALMER (1) aus Rinderaugen glaskörpern isoliert. Synovialflüssigkeit, Nabelschnur, Haut und gewisse Tumoren (Roussches Sarkom bei Geflügel) enthalten ebenfalls beträchtliche Mengen Hyaluronsäure die besonders in Haut und Nabelschnur von Chondroitinschwefelsäure begleitet ist. Hemolytische Streptococcen der Gruppen A und C bilden hyaluronsäurehaltige Kapseln und seernieren auch das Polysaccharid in die Kulturlösung (2).

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung der Hyaluronsäure dient meist menschliche Nabelschnur aus welcher das Polysaccharid zusammen mit viel Protein durch neutrale Salzlosungen extrahiert wird. Rinderaugenglaskörper und Synovialflüssigkeit werden gleichfalls verwendet. Die Extrakte werden mit Pyridin und Ammoniumsulfat, Aceton bei leicht saurem pH oder mit Kaliumacetatgesättigtem Alkohol bei pH 9 gefällt und noch vorhandenes Eiweiß wird durch Adsorption an Zinkhydroxyd oder mit der Sevageschen Methode entfernt (3). Extraktion und Reinigung müssen in der Kälte ausgeführt werden, um ein möglichst hochviskoses (hochmolekulares) Endprodukt zu erhalten. Die so dargestellte Hyaluronsäure enthält meist kleinere Mengen Chondroitinschwefelsäure, mittels elektrophoretischer Methoden können die Polysaccharide voneinander getrennt werden (4).

Hyaluronsäure ist ein hochpolymeres unverzweigtes Polysaccharid, dessen Periode (kleinste sich wiederholende Einheit) ein aus N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure bestehendes Disaccharid ist. Beide Zucker sind nach enzymatischer oder saurer Spaltung isoliert worden. Periodoxydation und Methylierung sowie die Untersuchung eines durch enzymatischen und sauren Abbau von Hyaluronsäure erhaltenen

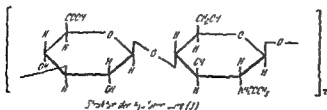


Abb 82 Autoradiogramme einer sieben Tage alten Ratte die sieben Stunden vor der Herstellung der Schnitte 20 μ c Radioschwefel (^{35}S) in Form von Na_2SO_4 (Präparate von L. PERRY und Dr F. LUDWIG Service de Biologie du Commissariat à l'énergie atomique Paris) erhalten hatte (Für die Vermittlung der Bilder danken wir Herrn Dr P. FALLOT)



a) Sagittalschnitt des ganzen Tieres Gelatine einbettung nach HELMICA und TEVBERGE Block auf dem Gefriermicrotom geschnitten Die Autoradiographie des Schnittes zeigt Schwärzungen durch ^{35}S Ansammlungen im Bereich der knorpeligen Anteile des Skelettsystems des Zungengrundes der Trachea der knorpeligen Nase und der äußeren Haut Das im Gelatineblock enthaltene Thymol hat in der Umgebung des Objektes pseudoradiographische Effekte hervorgerufen



b) Aufnahme einer Autoradiographie des Femurkopfes mit Hilfe des Dunkelfeldkondensors (zur Orientierung siehe Abb. 1) der Saulenzellen (in dieser Aufnahme im Ruhezustand) geringere Verknöcherung und des Periostes ist unbedeutend

c) Aufnahme des Femurkopfes von dem die Autoradiographie stammt mit Hilfe des Fluoreszenzmikroskopes Formation kristalliner Grundsubstanz im Bereich der Primordialhöhle Saulenzellenstellung der der Epiphyseplatte benachbarten Knorpelzellen

Zucker stellen vielleicht die ,aktive' Form von γ Acetylglucosamin und Glucuronsäure dar und konnten für die Biosynthese der Mucopolysaccharide von großer Wichtigkeit sein (13). Es wird angenommen, daß die Fibroblasten und vielleicht auch die Mastzellen für die Synthese der Hyaluronsäure im Bindegewebe verantwortlich sind.

Hyaluronidase

Die mucolytischen Fermente wurden ursprünglich von zwei verschiedenen Gesichtspunkten aus untersucht und beschrieben.

Im Jahre 1928 erhielt DUBAN REYNALS (14) aus Testesextrakten einen *spreading factor*, der intradermal injiziert die Ausbreitung in der Haut von Farbstoffen, Viren und Bakterien beschleunigt. Ähnliche *spreading factors* wurden auch aus Bakterien, Schlangengift und Blutegeln isoliert.

MEYER DUBOS und SMYTH (15) gewannen im Jahre 1936 aus *Pneumococci* ein Ferment, das auf Lösungen von Nabelschnur- oder Glaskörperhyaluronsäure stark viskositätsvermindernd wirkt und das Polysaccharid abbaut. *Hyaluronidase* wurde auch in verschiedenen Microorganismen, in Blutegeln sowie im Gift von Schlangen, Bienen und Spitzmäusen gefunden.

Daß es sich bei dem *spreading factor* aus Testes um ein mucolytisches Ferment, welches auf Synovialflüssigkeit und Hyaluronsäure eine der Hyaluronidase sehr ähnliche Wirkung ausübt, handelt, wurde im Jahre 1940 von CHAIR und DUTNIE (16) gezeigt. Es war dann naheliegend, die Wirkung der verschiedenen *spreading factors* durch ihren *Hyaluronidasegehalt* zu erklären, der es ihnen durch Abbau der in Haut und Bindegewebe reichlich vorhandenen Mucopolysaccharide ermöglicht, die *Permeabilität* dieser Gewebe zu vergrößern. Die in zahlreichen tierischen Giften vorhandene Hyaluronidase (oder *spreading factor*) dient somit als Wegbereiter für die eigentlichen Toxine, deren Ausbreitung sie beschleunigt.

Die Einwirkung roher Testes- oder Bakterienhyaluronidase auf Hyaluronsäure führt zu den Endprodukten γ Acetylglucosamin und Glucuronsäure. Daß jedoch mindestens zwei verschiedene Fermente für den vollständigen Abbau der Hyaluronsäure notwendig sind, wurde aus den Versuchen HANNA (17, 18) ersichtlich: der Hyaluronsäure durch rohe und teilweise gereinigte Hyaluronidasen verschiedenen Ursprungs abgebaut und die Endprodukte analysierte. Zum Unterschied von ungereinigter Hyaluronidase, deren Einwirkung zu den Monosacchariden führt, erhielt man mit einem teilweise gereinigten Ferment nur Oligosaccharide. Dies wurde von MEYER (19) bestätigt: der mittels chromatographischer Methoden zeigte, daß gereinigte Hyaluronidase nur die γ Acetylglucosaminidischen Bindungen spaltet und zu einem Gemisch von Oligosacchariden führt (20). Für den weiteren Abbau ist die in ungereinigter Hyaluronidase vorhandene β Glucuronidase verantwortlich, welche nur Oligosaccharide, nicht aber die hochpolymere Hyaluronsäure angreift. Sie kann durch gereinigte β Glucuronidase aus Leber, welche das gleiche Verhalten zeigt, ersetzt werden. Bakteriell Hyaluronidasen unterscheiden sich vom Testesferment hauptsächlich dadurch, daß sie nur Hyaluronsäure abbauen, während die Testeshyaluronidase auch Chondroitinschwefelsäure angreift. Das Endprodukt der Einwirkung von *Pneumococcus Hyaluronidase* auf Hyaluronsäure ist ein Disaccharid (Uronid), dessen Uronsäurerest wahrscheinlich eine ungesättigte Doppelbindung enthält (21).

Ein von WINTERSTEIN und Mitarbeiter (55) aus Lunge isoliertes β Heparin enthält äquimolare Mengen von Uronsäure, N Acetylgalactosamin und Schwefelsäure und ist auf Grund seiner Zusammensetzung sowie seiner auf β glykosidische Bindungen hinweisenden negativen Rotation ($[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$) zu den Chondroitinschwefelsäuren zu rechnen. Es unterscheidet sich jedoch von diesen durch seine gerinnungshemmende Wirkung, die rund 25% derjenigen von α Heparin erreicht.

Biosynthese

JORGES und Mitarbeiter (61, 62) beobachteten, daß der Heparin Gehalt verschiedener Gewebe von deren Reichtum an Mastzellen abhängig ist und zeigten, daß die Mastzellen Heparin enthalten. Durch Ultrazentrifugierung wurde aus Mastzellen eine stark gerinnungshemmende Microsomenfraktion isoliert, welche aus einem Heparin-Lipoproteinkomplex besteht (63). Dies sowie die schon erwähnte starke Sulfatfixierung durch die Mastzellen (47a) und ihre charakteristische Ansammlung an der Wand oder in nächster Nähe der dünnwandigen Blutgefäße und Kapillaren, welche die Secretion des Heparins ins Blut ermöglicht, machen es äußerst wahrscheinlich, daß Heparin in den Mastzellen gebildet wird.

Physiologie

Auf die Hemmung der Blutgerinnung und die Lipämieklärung durch Heparin soll hier nicht eingegangen werden, da diese in anderen Kapiteln (S 824 und S 596) behandelt werden. Einige andere Heparineffekte jedoch mögen noch Erwähnung finden, da sie vielleicht von physiologischer Wichtigkeit sind. Heparin übt auf pancreatische Ribonuclease eine Hemmung kompetitiver Natur aus, für welche die intakte Sulfamatgruppe des Heparins notwendig ist. Andere Mucopolysaccharide sind ohne Wirkung (64, 65). Dieser Effekt könnte mit der beobachteten Wachstumshemmung durch Heparin in Zusammenhang stehen (66). Verschiedene andere Fermente wie Hyaluronidase (28) und Proteasen (67, 68) werden ebenfalls von Heparin gehemmt. SYLVÉN (69) bringt dies in Zusammenhang mit der Beobachtung, daß wachsende oder heilende Gewebe erhebliche Mengen von metachromatisch färbbarer Substanz enthalten (d. h. wahrscheinlich Heparin), und weist auf die Möglichkeit hin, daß Heparin auf den Wachstumsprozeß der Gewebe eine regulierende Wirkung ausübt.

Mucopolysaccharide verschiedenen Ursprungs

Mucotinschwefelsäure wurde aus dem Mucin der Magenschleimhaut isoliert und setzt sich aus wahrscheinlich äquimolaren Mengen von N Acetylglucosamin, Glucuronsäure und Schwefelsäure zusammen (70).

Die serologisch spezifischen Blutgruppensubstanzen A, B und O kommen nicht nur in den Erythrocyten vor, sondern auch im Mucin der Magenschleimhaut sowie im

Proteose noch 14 verschiedene Aminosäuren enthalten. Diese sind ein integraler Bestandteil der Blutgruppensubstanzen, wenn sie abgespalten werden, geht die Spezifität verloren (71, 72, 73).

pen aller anwesenden Proteine reagieren. Dies steht in gutem Einklang mit der Beobachtung, daß diese Substanzen auch viele andere Fermente hemmen.

Die *unspezifische* (d. h. nicht immunologische) Hemmung der Hyaluronidase durch menschliches und tierisches Serum fand verbreitetes Interesse, da anfangs ungenauerweise Hyaluronidasegehalt und Spreading Reaktion mit Virulenz und Eindringensvermögen von Microben gleichgesetzt und die Serumhemmung der Hyaluronidase als Abwehrreaktion (Antivirasin) angesehen wurde (27). Durch Alkoholfraktionen und Elektrophorese konnte aus Plasma eine hochgereinigte Inhibitorfraktion dargestellt werden, die für maximale Aktivität die Anwesenheit von Mg^{++} Ionen benötigt. Über die chemische Natur des Seruminhibitors ist noch nichts Genaueres bekannt, doch weisen die große Wärmeempfindlichkeit, die Undialysierbarkeit sowie die Sedimentations- und Mobilitätseigenschaften auf ein Protein oder auf eine mit einem Protein verbundene Substanz hin. Laut GLICK und SYLVEY (28) könnte es sich möglicherweise um einen Heparin Lipoproteinkomplex handeln, wie er auch in Mastzellen vorkommt. DONFMAN und Mitarbeiter hingegen erhielten eine sowohl elektrophoretisch wie in der Ultrazentrifuge einheitliche Inhibitorfraktion, welche sich als ein Mucoprotein erwies, dessen äußerst geringer Sulfatgehalt ($< 0.1\%$) die Anwesenheit von Heparin ausschließt (28a). Der *Inhibitorgehalt* des Serums, der bei Gesunden sehr variabel ist, soll bei akutem rheumatischem Fieber und Arthritis ansteigen und während der Behandlung mit Cortison oder ACTH absinken (29, 30, 31, 32, 33). Auch bei malignen Tumoren sowie bei Virus- und Bakterieninfektionen wurde parallel mit erhöhter Blutkörperchensedimentationsgeschwindigkeit ein erhöhter Inhibitorspiegel beobachtet. Es scheint sich daher um eine unspezifische Reaktion auf Gewebeentzündung oder Zerstörung zu handeln. Die eigentliche physiologische Funktion des Seruminhibitors ist jedoch nicht bekannt. Zahlreiche Untersuchungen der Synovialflüssigkeit bei rheumatischen Krankheiten zeigten die Anwesenheit erhöhter Mengen von Hyaluronidase sowie von teilweise algebräuter Hyaluronsäure mit anomalen Viskositäts- und Sedimentationseigenschaften.

Physiologie und Pathologie

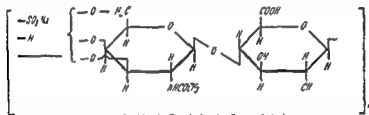
Es wird angenommen, daß die physiologische Rolle der Hyaluronsäure in der *Regulierung des Wassergehaltes* (Turgors) der intercellulären Grundsubstanz des Bindegewebes besteht. Da trotz ihres hohen Wassergehaltes normalerweise in der Grundsubstanz keine freie Flüssigkeit beobachtet werden kann, muß das Wasser an gewogene Substanzen gebunden sein (Hydratation), wofür besonders Hyaluronsäure in Frage kommt. Daß auch die *Permeabilität* des Bindegewebes mit Hyaluronsäure im Zusammenhang steht, zeigte die Beobachtung von DAY (34), daß die Permeabilität von Muskelfaszie durch Behandlung mit Hyaluronidase zunimmt.

In normalen und pathologischen Präparaten werden Mucopolysaccharide meist durch die folgenden zwei *histochemischen Reaktionen* charakterisiert:

Die *metachromatische Färbung* beruht auf der Eigenschaft gewisser farbstofflicher Stoffe (z. B. Toluidinblau) mit sauren Polymeren, eine von ihrer Eigenfarbe verschiedene Färbung zu geben. Es handelt sich aber nicht um eine für Mucopolysaccharide spezifische Reaktion, ausschlaggebend ist nur die Dichte der sauren Gruppen (Sulfat, Phosphat, Carboxyl), der mit dem Farbstoff reagierenden Polyelektrolyte. Daher geben z. B. auch Nucleinsäuren eine positive Reaktion. Sowohl Heparin wie Chondroitinschwefelsäure und Mucostinschwefelsäure zeigen Metachromasie, die für die Untersuchungen an Bindegewebe besonders wichtige Hyaluronsäure hingegen nicht (35, 36).

mit Hilfe eines synthetischen Kationenaustauschers gebildet werden, auch ein kristallines Calciumsalz wurde beschrieben (44)

Chondroitinschwefelsäure besteht aus unverzweigten Ketten welche äquimolare Mengen von N-Acetylgalactosamin (= N-Acetylchondrosamin) Glucuronsäure und Schwefelsäure enthalten. Durch saure Hydrolyse wird Chondroitin gelöst, ein Disaccharid (Glucuronosido-Galactosamin), dessen Struktur noch nicht bekannt ist (45). Die chemische Konstitution der Chondroitinschwefelsäure ist bis jetzt noch nicht vollständig aufgeklärt, da weder der Ansatzpunkt der Sulfatgruppe am Galactosamin noch die Art der Glucuronosidischen Bindung bekannt sind (46-46a)



Struktur der Chondroitin-6-sulfate (46a)

Die Bestimmung des Molekulargewichts durch Stromungsdoppelbrechung liefert für nicht mit Alkali behandelte Chondroitinschwefelsäure Werte bis zu 260000, nach Einwirkung von Alkali sinkt das Molekulargewicht bis auf 50000. Reduktometrische Bestimmungen an Chondroitinschwefelsäure, die für die Darstellung mit Alkali extrahiert wurde, ergaben Werte um 30000.

Biosynthese

Über die Biosynthese der Chondroitinschwefelsäure ist noch nichts Genügend bekannt. Es trifft wahrscheinlich die für die Hyaluronsäure beschriebenen Beobachtungen auch hier zu, da sowohl Uridindiphosphat N-Acetylgalactosamin als auch Uridindiphosphat N-Acetylgalactosaminsulfat aus tierischen Geweben isoliert wurden (46b, c). Ein aus Rinderaugenhornhaut erhaltenes Polysaccharid (Chondroitin), welches aus N-Acetylgalactosamin und Glucuronsäure besteht, ist möglicherweise ein Sulfatfreier Vorläufer der Chondroitinschwefelsäure (47). Mit Hilfe von radioaktivem Schwefel (35s) wurden Fixierung und Umsatz von Sulfat in Geweben und Mucopolysacchariden untersucht. Autoradiographische Methoden (47a) zeigten die stärkste Fixierung in den verschiedenen Knorpelgeweben (Abb. 1) und eine schwächere Sulfataufnahme in Arterienwänden, Herzkappen, Haut und gastrointestinalem Epithel. In der Subcutis zeigten nur die Mäuse eine sehr starke Sulfatfixierung (Heparin).

BROWN (47a) isolierte die Chondroitinschwefelsäure nach Injektion von radioaktivem Sulfat aus Knorpel und Haut von Ratten und zeigte, daß die biologische Halbwertszeit der Sulfatgruppe von Knorpelchondroitinschwefelsäure rund 16 Tage und diejenige der Hautchondroitinschwefelsäure 8-9 Tage beträgt. Er beobachtete auch in vitro die Aufnahme von radioaktivem Sulfat in die Chondroitinschwefelsäure von frischen Knorpelquerschnitten in isotonischer Lösung. Dieser Sulfatumsatz wird durch Glutamin beschleunigt (47b) und durch Cortison und Salicylsäure gehemmt. DROWN, HONNAY und LIEWANNA beschriebene Adenosin-3-phosphat-5-phosphorsulfat wirkt in verschiedenen enzymatischen Reaktionen als Sulfatübertragende Substanz (aktives Sulfat) und spielt wahrscheinlich auch in der Biosynthese der schwefelreichhaltigen Mucopolysaccharide eine wichtige Rolle (47c).



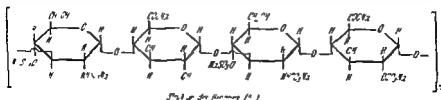
Über die *Pathologie des Sulfatstoffwechsels in der Chondroitinschwefelsäure* ist trotz einiger sehr interessanter Beobachtungen noch wenig Genügend bekannt. Laut OZIEWIAKOWSKI (49) nimmt die Sulfatfixierung zu wenn die Versuchstiere mit Thyroxin behandelt werden. Hingegen zeigen skorbutische (49) oder mit Cortison behandelte Tiere (50–51) eine verminderte Sulfatfixierung. Die Sulfataufnahme des Rippenknorpels von jungen Ratten ist nach Hypophysektomie stark vermindert (52). Injektion des hypophysären Wachstumshormons kann diesen Effekt teilweise aufheben. Autoradiographien von silikotischen Läsionen im Mausepithelium zeigten eine starke intracelluläre Sulfataufnahme der Fibroblasten (53).

Heparin

Vorkommen, Darstellung und Konstitution

Heparin als *gerinnungshemmende Substanz* im menschlichen und tierischen Organismus wirksam wurde im Jahre 1916 von McLEAY (54) in der Lunge entdeckt. Es kommt jedoch auch in vielen anderen Organen vor und wird heute hauptsächlich aus Lunge dargestellt. Die Gewebe werden mit leicht alkalischer Salzlösung extrahiert und das den Polysaccharide begleitende Eiweiß mit Trypsin abgebaut oder durch Adsorptionsmethoden entfernt. Die Polysaccharide werden dann durch Aceton oder Alkoholfällung fraktioniert wobei neben Heparin (α Heparin) noch ein β Heparin von schwächerer gerinnungshemmender Wirkung sowie Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure erhalten werden (55).

Nachdem lange Zeit völlige Unklarheit über die chemische Natur des Heparins herrschte hatte erst JONES (56) 1935 den Beweis daß es sich um ein *Polysaccharid aus Uronsäure, Aminosucker und Schwefelsäure* handelt. Spätere Arbeiten zeigten daß sich α Heparin aus D Glucosamin, D Glucuronsäure und Schwefelsäure im molaren Verhältnis von 2 : 2 : 5 zusammensetzt (57) und sich von allen anderen zur Zeit bekannten stickstoffhaltigen Polysacchariden dadurch unterscheidet daß die Aminogruppe des Glucosamins nicht an einen Acetyl- sondern an einen Schwefelrest gebunden ist (58–59). Diese *Sulfamatgruppe* ist äußerst säureempfindlich und wird zumindest teilweise beim Umkristallisieren von Natriumheparinat aus saurer Lösung abgespalten. Durch wiederholtes Umkristallisieren wird ein physikalisch fast völlig inaktives Produkt erhalten (40). Die Sulfamatgruppe scheint daher für die Aktivität notwendig zu sein. Der positiven Rotation ($[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$) entsprechend sind die glykosidischen Bindungen vom Typus α WOLFROM und Mitarbeiter (57) ermittelten durch Perjodatoxidation von Heparin und dessen Spalt



produkten die Struktur und zeigten daß das Polysaccharid unverzweigte Ketten mit einem *Molekulargewicht* von rund 200 000 bildet.

zahlreiche Nachuntersucher Nachdem MILSCHER bereits erkannt hatte, daß seine Nucleinpräparate häufig Eiweiß enthielten, führte ALTMANN 1889 die Bezeichnung Nucleinsäure für die eiweißfreie Substanz ein Der Ausdruck Nuclein wurde jedoch noch viele Jahre als Oberbegriff für die verschiedenen Nucleinsäuren und ihre Abbau produkte beibehalten Gleichzeitig wurde er von einigen Autoren auch für andere phosphorsäurehaltige Substanzen nicht lipoider Natur verwendet, die Phosphorproteine Heute spricht man wohl noch von Nucleinstoffwechsel, nicht aber mehr von Nucleinen

ALBRECHT KOSSEL hat in umfangreichen analytischen Untersuchungen mit seinen Schülern die Bausteine der Nucleinsäure festgelegt Er konnte als Erster zeigen, daß in allen Nucleinsäuren drei verschiedenartige Gruppen vorkommen, nämlich stickstoffhaltige Substanzen (Basen), die entweder den Purinen oder den Pyrimidinen angehören, Kohlenhydrate und Phosphorsäure Während KOSSEL sich hauptsächlich mit der Chemie der Basen beschäftigte und die Struktur der Basen aufklärte, gelang P A LEVENE die Identifizierung der Pentose der Hefenucleinsäure als Ribose Später fand der gleiche Forscher, daß der Zucker der Thymonucleinsäure, den man lange als Hexose angesehen hatte, Deoxyribose ist In grundlegender Weise wurde von P A LEVENE (1) auch die Verbindung der Bausteine des Nucleinsäuremoleküls untersucht und dabei festgestellt, daß das Kohlenhydrat an einem N-Atom der stickstoffhaltigen Base glykosidisch gebunden und der Phosphorsäurerest mit einer Hydroxylgruppe des Kohlenhydrates verestert ist Eine solche Verbindung aus je einem Molekül Base, Zucker und Phosphorsäure nannte LEVENE ein Nucleotid Das phosphatfreie Glykosid aus Purin oder Pyrimidinkörper einerseits und Kohlenhydrat andererseits wurde Nucleosid genannt An der Isolierung und Strukturaufklärung der wichtigsten Nucleotide haben neben LEVENE vor allem THANNHAUSER, JONES und FEULGEN große Verdienste

Verbindungen mehrerer Nucleotide nannte man je nach ihrer Zahl Di-, Tri-, Oligo oder Polynucleotide Die Hefenucleinsäure wurde auf Grund von Arbeiten von LEVENE als ein Tetranucleotid angesehen, in welchem die vier Basen in aquimolekularen Mengen vorkommen Physikalische Molekulargewichtsbestimmungen ergaben aber ein hohes Molekulargewicht und die Vorstellung des einfachen Tetranucleotides mußte fallen gelassen werden Die daraufhin aufgestellte Strukturformel behielt die Grundvorstellung LEVENES bei, nach der die vier Nucleotide in regelmäßig alternierender Reihenfolge eine lange Kette bilden Auch diese Strukturformel ist heute experimentell widerlegt, vor allem durch die Arbeiten von GOLLAND (2) und seiner Schule, E CHARGAFF sowie G SCHMIDT und THANNHAUSER und ihren Mitarbeitern (3) Nach den derzeit gültigen Vorstellungen über den Aufbau der Nucleinsäuren sind diese Substanzen kompliziert gebaute, oft verzweigte Moleküle für die vor allem bezüglich der Reihenfolge und der Art der Verbindung der einzelnen Nucleotide noch keine endgültigen Angaben gemacht werden können

Auch über die Funktion der Nucleinsäuren wissen wir heute mehr als vor dreißig Jahren Mono und Oligonucleotide bilden wichtige Cofermente des Energiestoffwechsels Die Chromosomen des Zellkernes bestehen zu einem großen Teil aus Aggregaten aus Deoxyribonucleinsäure und Eiweiß Eine ganze Reihe von Viren besteht aus Nucleoprotein und auch beim Wachstum durften Nucleinsäuren eine Rolle spielen Für den Kliniker bietet die Harnsäure als das Endprodukt des Nuclein (Purin) stoffwechsels auch heute noch die wichtigsten Fragen auf diesem Gebiet In Zukunft ist zu erwarten, daß auch die Nucleotide als Bestandteile der Coenzyme für klinische Betrachtungen immer mehr Bedeutung gewinnen werden (S 99ff)

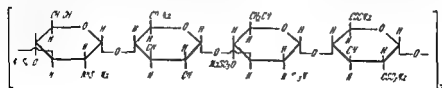
Über die *Pathologie des Sulfatstoffwechsels in der Chondroitinschwefelsäure* ist trotz einiger sehr interessanter Beobachtungen noch wenig Genaues bekannt. Laut DZIEWIATKOWSKI (48) nimmt die Sulfatfixierung zu, wenn die Versuchstiere mit Thyroxin behandelt werden. Hingegen zeigen skorbutische (49) oder mit Cortison behandelte Tiere (50, 51) eine verminderte Sulfatfixierung. Die Sulfataufnahme des Rippenknorpels von jungen Ratten ist nach Hypophysektomie stark vermindert (52). Injektion des hypophysären Wachstumshormons kann diesen Effekt teilweise aufheben. Autoradiographien von silikotischen Läsionen im Mäuseperitoneum zeigten eine starke intracelluläre Sulfataufnahme der Fibroblasten (53).

Heparin

Vorkommen, Darstellung und Konstitution

Heparin als *gerinnungshemmende Substanz* im menschlichen und tierischen Organismus wirksam wurde im Jahre 1916 von McLEAY (54) in der Leber entdeckt. Es kommt jedoch auch in vielen anderen Organen vor und wird heute hauptsächlich aus Lunge dargestellt. Die Gewebe werden mit leicht alkalischer Salzlösung extrahiert und das Polysaccharid begleitende Eiweiß mit Trypsin abgetrennt oder durch Adsorptionsmethoden entfernt. Die Polysaccharide werden dann durch Aceton oder Alkoholfällung fraktioniert, wobei neben Heparin (α -Heparin) noch ein β -Heparin von schwächerer gerinnungshemmender Wirkung sowie Chondroitinschwefelsäure und Hialuronsäure erhalten werden (55).

Nachdem lange Zeit völlige Unklarheit über die chemische Natur des Heparins herrschte, hatte erbrachte JORPES (56) 1937 den Beweis, daß es sich um ein *Polysaccharid aus Lonsäure, Aminosäuren und Schwefelsäure* handelt. Spätere Arbeiten zeigten, daß sich α -Heparin aus D-Glucosamin, D-Glucuronsäure und Schwefelsäure im molaren Verhältnis von 2 : 2 : 3 zusammensetzt (57) und sich von allen andern zur Zeit bekannten stickstoffhaltigen Polysacchariden dadurch unterscheidet, daß die Aminogruppe des Glucosamins nicht an einen Acetyl-, sondern an einen Schwefel-Säurerest gelunden ist (58, 59). Diese *Sulfamatgruppe* ist äußerst saurempfindlich und wird zumindest teilweise beim Umkristallisieren von Bariumheparinat aus saurer Lösung abgespalten. Durch wiederholtes Umkristallisieren wird ein physikalisch fast völlig inaktives Produkt erhalten (60); die Sulfamatgruppe scheint daher für die Aktivität notwendig zu sein. Der positiven Rotation $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$ entsprechend sind die glykosidischen Bindungen vom Typus α -WOLFROM und Mitarbeiter (61) ermittelten durch Perjodatoxydation von Heparin und dessen Spalt-



Struktur des Heparins (5)

produkten die Struktur und zeigten, daß das Polysaccharid unverzweigte Ketten mit einem Molekulargewicht von rund 20000 bildet.

mit chromatographischen Trennungsmethoden auch identifiziert werden. Erst diese einfachen Micromethoden ermöglichten die Durchführung einer Vielzahl von Analysen in verhältnismäßig kurzer Zeit und damit die ausgedehnten Untersuchungen, die beispielsweise zur Strukturaufklärung der Nucleinsäuren nötig waren.

Purin wurde erst in jüngster Zeit in der Natur aufgefunden und zwar als Ribosid **Nebularin** (6). Diese Verbindung hat die bemerkenswerte Eigenschaft, das Wachstum des Tuberkelbacillus zu hemmen, vielleicht ist sie ein Mitosegift.

Adenin (6 Aminopurin) wurde 1885 von A. KOSSEL entdeckt. In der Natur kommt es als wichtiger Bestandteil von Nucleinsäuren und Nucleotiden vor, aus denen es durch mineralisierende Hydrolyse gewonnen werden kann. Freies Adenin findet sich in vielen Pflanzen, so z. B. im Tee und in der Zuckerrübe. Zur Isolierung eignet sich vor allem das unlösliche Pikrat.



Guanin (2-Amino-6-oxypurin) ist als ebenso wichtiger Bestandteil der Nucleinsäuren anzusehen und wird aus ihnen wie das Adenin gewonnen. Freies Guanin findet sich in bestimmten Körperteilen von Fischen, Amphibien und Reptilien und reichlich im Guano, aus dem es auch erstmals isoliert wurde. Auch Guanin gibt ein schwerlösliches Pikrat; die präparative Trennung von Adenin geschieht über das Chlorhydrat, das in neutraler Lösung nicht beständig ist und das wasserunlösliche Guanin ausfallen läßt.

Von den Oxypurinen ist das **Hypoxanthin** (6-Oxypurin) in einem wichtigen Nucleotid der Inosinsäure vorgebildet; die Inosinsäure ist die Schlüsselsubstanz der biologischen Purinsynthese. Freies Hypoxanthin kommt im Harn vor allem bei Leukämie vor. Seine präparative Darstellung erfolgt durch Behandlung von Adenin mit Nitrit in saurer Lösung.



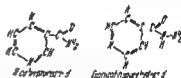
Xanthin (2,6-Dioxypurin) entsteht durch Deaminierung von Guanin. Es verhält sich wie eine schwache zweibasische Säure. In der Natur kommt es gelegentlich in Begleitung seiner Methylderivate (z. B. Coffein) vor, in großen Mengen in einigen Guanosorten. Auch im Harn treten Xanthin und einige seiner Methylderivate auf (1-Methyl-, 7-Methyl- und 1,7-Dimethyl-) daneben ein Methylguanin.

Harnsäure (2,6,8-Trioxypurin) wird heute meist synthetisch dargestellt, aber auch die Isolierung aus biologischem Material (Schlangen- oder Vogelexcrementen sowie Harn oder Harnsteinen) gelingt leicht. Freie Harnsäure liegt nahezu ausschließlich als Ketoform vor.

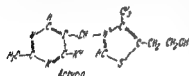
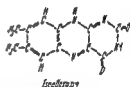


Beiden Nucleinsäurearten gemeinsam ist dagegen das Cytosin (2 Oxy-6 amino pyrimidin) welches ebenfalls von KOSSEL und NEUMANN entdeckt wurde, das 5 Methylcytosin wurde erst 1925 von JOHNSON und COGNILL aus Tuberkelbacillen isoliert. Es ist in niederen Konzentrationen in Deoxyribonucleinsäuren pflanzlicher oder tierischer Herkunft enthalten. In Bakterien oder Viren wurde die Substanz im übrigen nicht mehr gefunden. Aus Bacteriophagen wurde dagegen 5 Hydroxymethylcytosin (8) isoliert. Cytosin ist nicht auf die Nucleinsäuren beschränkt, in Verbindung mit Aminosäuren kommt es in dem gegen den Tuberkelbacillus wirksamen Antibiolum *Amicitin* vor.

Weitere stickstoffhaltige Basen, die in Oligonucleotiden oder ähnlichen Substanzen vorkommen sind das Nicotinsäureamid und das Aneurin (Vitamin B₃, Thiamin). Diese Substanzen sind Vitamine sind also stoffwechselwirksam ohne selbst mehr als spurenmäßig umgewandelt zu werden. Nicotinsäureamid bildet echte Nucleotide die ein Bestandteil der Coenzyme I, II und III sind (S. 123). Auch Nicotinsäurehydrazid kann in Nucleotide eingebaut werden (9).

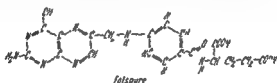


Isoloxazin ist am Aufbau der gelben Fermente beteiligt (S. 137). Seine Verbindung mit dem der Ribose homologen Alkohol Ribitol ist das Riboflavin (Lactoflavin), dessen Phosphatester gewöhnlich als Riboflavin nucleotide bezeichnet werden, obwohl sie nicht die Pentose



selber enthalten. Aneurin enthält ein sonst nicht vorkommendes Pyrimidin und einen Thiazolring, sein Pyrophosphatester ist die Co-carboxylase.

Den Purinen und Pyrimidinen nahe stehen außerdem die Pterine, Farbstoffe aus Insektenflügeln, die auch beim Menschen vorkommen. Das Anthopterin (2 Amino-6,8-dioxopterin) Uropterin ist endogener Herkunft, bei einer Reihe von Krankheiten ist seine Ausscheidung vermehrt (10). Der Wachstumsstoff Folsäure ist Pteroylglutaminsäure.



Chemie der Nucleoside

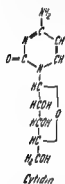
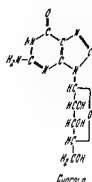
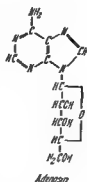
Nucleoside sind Verbindungen aus gewissen stickstoffhaltigen Substanzen, meist Purinen, Pyrimidinen oder ihren biologischen Vorläufern einerseits und Monosacchariden, meist D-Ribose oder D-Deoxyribose andererseits. Die Bindung des Zuckers an den Stickstoff erfolgt β -glykosidisch. Die Pentosen liegen als Furanosen vor. Die Ebenen des Ringes der stickstoffhaltigen Base und des Halbacetalringes der Pentose stehen aufeinander senkrecht (Abb. 81).

Nucleinstoffwechsel

Von

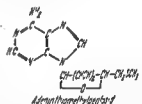
Nepomuk Zollner

Herzmuskelextrakten vor. Das Nucleosid des Hypoxanthins ist das Inosin, ein Bestandteil der Inosinsäure, es entsteht durch Deaminierung aus dem Adenosin. Das Xanthosin entsteht *in vitro* durch chemische Deaminierung des Guanosins. Im Rinderblut haben S. R. BENEDICT und Mitarbeiter (13) ein Ribosid der Harnsäure nachgewiesen. Synthetische Purinhexoside haben FISCHER und HELFERICH (14) dargestellt.



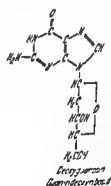
Die Pyrimidinriboside tragen die Glykosidbindung an N-3. Ihre Vertreter sind das Cytidin und das Uridin. Sie werden durch chemischen Abbau von Nucleinsäure gewonnen; in der Natur kommen sie nicht vor.

Als Abbauprodukt des „aktiven Methionins“ (S. 422) kommt das Adeninthiomethylpentosid vor. Es enthält eine 5-Deoxy-5-thiomethyl



pentose. In niederen Pflanzen findet man außerdem Nucleoside mit anderen Zuckern, Arabinose, D-Glucose und Cordycepose. In dem aus einer Streptomycesart stammenden Puromycin, das im Tierversuch das Carcinomwachstum hemmt, ist anstelle der Pentose eine Aminopentose enthalten. Die Aminogruppe des Zuckers ist mit einer Aminosäure peptidähnlich verbunden. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Nucleosidbildung nicht an ein starres Baueschema gebunden ist, sondern daß, vermutlich in Anlehnung an die Bedürfnisse des Stoffwechsels, interessante Abweichungen vorkommen können.

Die Deoxyriboside haben erstmals THANNHAUSER (15) und seine Mitarbeiter (16) durch fermentativen Abbau von Thymonucleinsäure erhalten. LEVENE (12) konnte die Nucleoside nach Verfütterung von Thymonucleinsäure aus der Dunndarmfistel eines Hundes isolieren. Die Deoxyriboside der Purine werden von stark verdünnten Säuren rasch unter Bildung von Deoxyribose gespalten. Bei der sauren Hydrolyse der Pyrimidin-Deoxyriboside, welche energiereichere Bedingungen verlangt, erfolgt durch Zerstörung des Zuckers eine



Die Mononucleosidesterung findet C 4' bei den Pen

Chemie
Ester der
oxylgru
Halba

otide

it Orth
tose

osphorsäure Die Ver
achdem die Stelle
ie Ribonucleotide

Einleitung

Als Nucleinsäuren bezeichnet man in allen Zellen vorkommende, macromolekulare Substanzen, welche bei Hydrolyse eine Reihe stickstoffhaltiger Basen, Pentosen und Orthophosphat ergeben. Die Baueinheit der Nucleinsäuren ist das Nucleotid, eine Verbindung aus je einem Molekül Base, Zucker und Phosphat (Mononucleotid). Durch Verbindung zweier oder mehrerer Nucleotide entstehen Dinucleotide und andere Oligonucleotide, Nucleinsäuren bestehen aus wenigstens 25 Mononucleotiden, sind also Polynucleotide.

Man unterscheidet zwei Arten von Nucleinsäuren, die nach ihren präparativen Quellen früher Thymus bzw. Hefenucleinsäure genannt wurden. Ein wichtiger Unterschied zwischen den Nucleinsäuren des Hefe- und des Thymustypes liegt in der Art des an ihrem Aufbau beteiligten Zuckers. Die Säure aus Hefe enthält β -D-Ribofuranose, die Säure aus der Thymus β -D-2-Deoxyribofuranose (Tab. 72). Der Natur die

Tabelle 72 Bestandteile der Nucleinsäuren

Bestandteile	Ribonucleinsäure (Hefenucleinsäure Cytoplasma)	Deoxyribonucleinsäure (Thymonucleinsäure Zellkern)
Pentosen Pyrimidine	D Ribose Cytosin Uracil	D Deoxyribose Cytosin Thymin 5 Methylcytosin 5 Hydroxymethylcytosin
Purine Phosphat	Adenin Guanin Orthophosphat	Adenin Guanin Orthophosphat

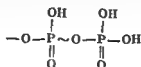
ser Zucker entsprechend unterscheidet man heute zwischen Ribonucleinsäure (RNS) und Deoxyribonucleinsäure (DNS). Diese Umbenennung war nötig, da man festgestellt hat, daß alle Zellen tierischer oder pflanzlicher Herkunft Nucleinsäuren beider Arten enthalten: Deoxyribonucleinsäure im Kern, Ribonucleinsäure im Plasma.

Bei der präparativen Darstellung der Nucleinsäuren erhält man in der Regel zu nicht ein hochmolekulares eiweißreiches Produkt, das als Nucleoprotein bezeichnet wird. Die Natur des im Nucleoprotein an die Nucleinsäuren gebundenen Eiweißes ist

dinge Verbindungen zwischen Nucleinsäuren und stark basischen Protaminen oder Histinen isoliert werden, die vielleicht auch in der Natur vorkommen, vermutlich in Form von Salzen des Eiweißes mit der Nucleinsäure ('Protaminnucleinat'). Eine Reihe von Viren scheint ausschließlich aus Nucleoproteinen zu bestehen.

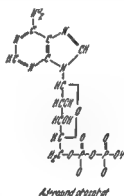
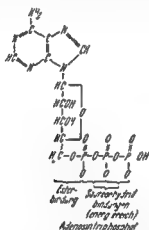
J. MIESCHER beschrieb 1869 die erste Nucleinsäure in den Leucocyten des Eiters. Er bemerkte, daß seine Substanz sauren Charakter und einen hohen Gehalt an Phosphorsäure besaß, in die Gruppe der damals bereits bekannten Lecithine konnte sie nicht eingereiht werden. Ihrer Herkunft entsprechend nannte MIESCHER die Substanz Nuclein. HOPPE SEYLER, dem MIESCHER einen Bericht zur Veröffentlichung einreichte, hielt dessen Angaben für so unwahrscheinlich, daß er die Publikation um zwei Jahre zurückhielt, bis er sie selbst nachgeprüft hatte (1871). Die Bestätigung durch das Hoppe-Seylersche Institut sicherte der Entdeckung MIESCHERS weiteres Interesse und führte zu der Isolierung von Nuclein aus nahezu allen Organen durch

Neben den besprochenen Mononucleotiden, den Bausteinen der Nucleinsäuren kommen im Stoffwechsel weitere Nucleotide vor, die als Cofermente wichtige Rollen spielen. Die wichtigsten enthalten Adenosin, Nicotinsäureamidribose oder Uridin. Von den einfachen Mononucleotiden unterscheiden sich diese Substanzen dadurch, daß sie „energiereiche“ Pyrophosphat (Phosphorsäureanhydrid)bindungen enthalten.



(S 91) Oft sind durch solche Bindungen zwei Nucleotide vereinigt. Neben der Ribose kommen Hexosen vor.

Adenosintriphosphorsäure (Adenylpyrophosphorsäure, ATP) wurde von LOHMANN (32) und gleichzeitig von FISKE und SUBBAROW (33) 1929 entdeckt. Sie enthält einen Adenosin 5' ester und zwei Phosphorsäureanhydridbindungen. Da diese



Anhydridbindungen gegen saure Hydrolyse nicht beständig sind, werden dabei zwei Drittel des in ATP enthaltenen Phosphates freigesetzt. Darauf beruht eine grobe Bestimmungsmethode für ATP (sog. 7 Minutenphosphat). Adenosindiphosphorsäure (ADP) wurde ebenfalls von LOHMANN (34) aufgefunden. Die Substanz, die eine Phosphorsäureanhydridbindung enthält, gibt bei kurzer Säurehydrolyse die Hälfte des Phosphates in anorganischer Form frei. Die Funktion von ATP und ADP im Stoffwechsel ist die Energieübertragung (S 93).

Dem ATP und ADP analoge Substanzen sind die Di- und Triphosphorsäuren des Nucleotinsäureamids (NADP, anorganisch) aufgefunden.

Ein Pyridinnucleotid, das strukturell dem ADP entspricht, ist die Nicotinsäureamidriboseidiphosphorsäure, das Coenzym III.

Verbindet sich das dieser Substanz zugrunde liegende einfache Nucleotid Nicotinsäureamidriboseid 5' phosphorsäure mit Adenosin 5' phosphorsäure durch eine Säureanhydrid (Pyrophosphat)bindung, so entsteht das Diphosphorpyridinnucleotid.

Chemie der Nucleinsäuren

Chemie der Purine und Pyrimidine

Eine Reihe von Purinen Harnsäure (SCHEELE 1776) Xanthin (MARCET 1817), Hypoxanthin (SCHERER 1850) Guanin (UGER 1846) waren in ihrer Zusammensetzung schon lange bekannt. Eine genauere Kenntnis des molekularen Aufbaues dieser Körper verschafften aber erst die synthetischen Arbeiten von EMIL FISCHER (4). Er nannte den der ganzen Körperklasse zugrunde liegenden Körper Purin (purum uricum) und versah die Positionen im Gerüst des Moleküls mit Zahlen. Aus Gründen der Einheitlichkeit der Numerierung organischer cyclischer Verbindungen gehen heute manche Autoren vor allem der angelsächsischen Länder von den Vorschlägen FISCHERS ab (5). Vorläufig wird die Numerierung FISCHERS von den meisten Autoren vorgezogen, sie wird auch in diesem Kapitel verwendet.

Der früher übliche Ausdruck Purinbasen war nicht glücklich gewählt, weil alle Purine (mit Ausnahme der Harnsäure) sowohl mit Säuren als auch mit Alkali Salze bilden, also amphoter sind. Die Ursache für dieses Verhalten liegt in der Fähigkeit der Aminogruppe (NH) im sauren Milieu als Base zu reagieren, im alkalischen dagegen in Wasserstoff abzugeben und ein Kation zu bilden. Oxypurine sind stärkere Säuren als Purin und zwar zunehmend mit dem Grad der Oxydation. Aminopurine erhalten durch ihre Aminogruppen zusätzliche basische Eigenschaften.

Für die Bestimmung der Purine ist ihre Eigenschaft, ultraviolettes Licht der Wellenlängen von 250–270 mμ zu absorbieren, von Bedeutung (Abb. 83). Spektrophotometrisch können sehr kleine Purinmengen eindeutig bestimmt und zusammen-

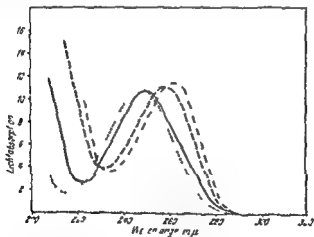
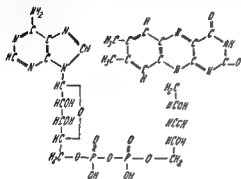


Abb. 83. Spektren des Hypoxanthins im Ultravioletten bei verschiedenen pH-Werten. L. A. JORDAN und E. CHARGAFF und J. L. DAVIDSON: The Nucleic Acids, New York 1955.

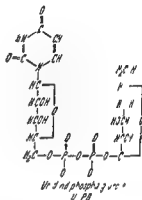
in 2 N HCl
 ————— in H₂O pH 6
 - - - - - in NaOH pH 10.8
 in NaOH

oxydierte Form zeigt selbst in verdünnten Lösungen starke grüne Fluoreszenz. Die reduzierte Form geht bei Anwesenheit von Sauerstoff spontan in die oxydierte über.

Coenzym A (S 160) geht vom Adenosin 3',5 diphosphat aus, das durch Pyrophosphatbindung mit Pantethin 4' phosphat verbunden ist. Man kann die Substanz eigentlich nicht mehr als Nucleotid, nur noch als nucleotidhaltige Verbindung ansprechen.



Flavinmononucleotid FMN



Uridindiphosphat UDP

Vom Uridin ausgehend gibt es dem ADP und ATP entsprechende Di- und Triphosphate. In Tumoren kommen selbst Cytidindi- und triphosphate vor. Eine Verbindung des Uridindiphosphates ist **Uridindiphosphatglucose (UDPG)**, das Coferment der Umwandlung von Glucose 1-phosphat und Galactose 1-phosphat. Andere Zuckerverbindungen des Uridindiphosphates sind Cofermente in der Synthese der Mucopolysaccharide (S 500).

Carboxylase ist das Pyrophosphat des Aneurins. Sie besitzt zu den Nucleotiden insofern eine gewisse Beziehung, als der Thiazolring in Größe und Form dem Halbacetalring des Ribofuranosids ähnelt.

Bis vor kurzem nahm man an, daß Nucleotide nur als Bestandteile von Nucleinsäuren oder nucleotidartigen Cofermenten vorkommen. Neuerdings wurde gefunden, daß Nucleotide auch in den Substanzen der Vitamin B₁₂-Gruppe vorkommen.

Struktur der Ribonucleinsäure

Das Molekulargewicht der Ribonucleinsäuren liegt zwischen 10000 (handelsübliches Präparat aus Hefe) und 300000 (Präparat aus dem kristallinen Nucleoprotein des Tabakmosaikvirus), für ein Präparat aus Hefe mit einem Molekulargewicht von 30000 geben WATANABE und ISO (35) eine ellipsoide Form von 15 Å Durchmesser und über 200 Å Länge an. Ribonucleinsäurepräparate verschiedener Herkunft unterscheiden sich aber nicht nur durch ihre Größe, sondern auch durch ihre Zusammensetzung. Gewisse Unterschiede mögen auch durch Veränderungen während der Aufarbeitung entstehen.

Solange eindeutig native und einheitliche Nucleinsäurepräparate nicht zur Verfügung stehen, kann die Frage nach der Struktur nicht endgültig beantwortet werden. Eine näherungsweise gültige Strukturformel für die RNS läßt sich aber aus der Klärung folgender Fragen ableiten: „Sind die Nucleotide kettenförmig oder verzweigt angeordnet?“, „Aus welchen Nucleotiden setzt sich die RNS zusammen?“

Durch welche Art der Bindung sind die Nucleotide vereinigt? „In welcher Reihenfolge sind sie angeordnet?“

die Salze leiten sich jedoch von der Enolform her. Die Harnsäure ist zweibasisch. Bei neutraler Reaktion bildet sie monobasische, primäre Salze und erst bei stark alkalischer Reaktion dibasische sekundäre Urate. Physiologisch bedeutungsvoll sind deshalb nur die Monourate. Die Salzbildung geschieht bei den primären Salzen an Position 8, bei den sekundären an den Positionen 8 und 2. Der Nachweis der Harnsäure geschieht durch die Murexidprobe. Nach Eindampfen mit Salpetersäure färbt sich der Rückstand nach Zugabe von Ammoniak violettrot.

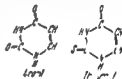
Bei den Vögeln und den meisten Reptilien ist die Harnsäure das End- und Ausscheidungsprodukt des gesamten Stickstoffstoffwechsels und man nennt diese Tierklassen deshalb *uricotel*. Bei den Säugetieren dagegen entsteht Harnsäure lediglich im Purinstoffwechsel. Der Mensch und die Primaten scheiden sie aus, bei allen anderen Säugetieren findet ein weiterer Abbau zu Allantoin statt. In niederen Tierklassen geht dieser Abbau (*Uricolyse*) sogar noch weiter bis zu Allantoinsäure, Harnstoff oder Ammoniak.



Die *Pyrimidine* unterscheiden sich von den Purinen insofern, als sie in der Natur nur als Bestandteil von Nucleinsäuren und Nucleotiden beobachtet werden und mit Ausnahme des Uracils nicht in freier Form vorkommen. Pyrimidin ist 1,3-Diazin. Seine physiologischen Derivate verhalten sich Basen und Säuren gegenüber entsprechend den Purinderivaten. Die Abtrennung der Purine von den Pyrimidinen geschieht durch Fällung mit Silbernitrat in saurem Milieu, wobei Pyrimidine in Lösung bleiben.



Uracil (2,6-Dioxypyrimidin) wurde zuerst von ASCOLI im kosselischen Laboratorium aus Hefenucleinsäure gewonnen, in der Thymonucleinsäure ist es nicht vorhanden. Von therapeutischem Interesse sind heute das *Thiouracil* (in dem der Sauerstoff an C 2 durch Schwefel ersetzt ist) und seine Methyl- und n-Propylhomologen.



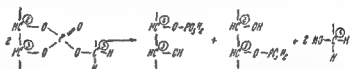
Die *Orotsäure* ist Uracil-4-carbonsäure. Sie wurde 1900 von BRICANO und BELLOVI in der Molke entdeckt. Obwohl die Substanz kurze Zeit darauf bereits synthetisiert wurde, ist die endgültige Strukturauflösung neueren Datums (7). Bei der biologischen Pyrimidinsynthese entsteht Orotsäure als erstes Pyrimidin.

In 5-Methyluracil ist das *Thymin* (2,6-Dioxy-5-methylpyrimidin) welches A. KOSSEL und FREUDENBERG als Spaltstück der Thymonucleinsäure erhalten haben. In der Ribonucleinsäure kommt Thymin nicht vor.



Tatsächlich ist der Gehalt an sekundären Phosphatgruppen größer und beträgt etwa 10% (Abb 90) (37, 38, 39). Deshalb muß man für die Ribonucleinsäure eine verzweigte Struktur annehmen (G. SCHMIDT)

Innerhalb eines Polynucleotides ist die Zuordnung der Phosphatgruppe zu einem der beiden damit veresterten Nucleoside willkürlich, und die Art der beim Abbau von Ribonucleinsäure entstehenden Nucleotide hängt von der angewandten Degradationsmethode ab (Abb 87). Das gleichzeitige Vorkommen von C 2'- und C 3' Estern unter den Reaktionsprodukten der alkalischen Hydrolyse bedeutet nicht, daß beide Ester in der Nucleinsäure vorgebildet sind, da während der Hydrolyse sowohl von C 2'-P C 5'- als auch von C 3'-P C 5'-Diestern eine cyclische Esterbrücke zwischen C 2' und C 3' entsteht, aus der nach Spaltung der Verbindung zu C 5' der



nächsten Ribose gleiche Teile C 2'- und C 3'- Ester hervorgehen (41). Auf Grund der für die Strukturanalyse wichtigeren Befunde nach enzymatischem Abbau muß man annehmen, daß die Verbindung der Nucleotide untereinander hauptsächlich durch Phosphorsäurediester von C 3' nach C 5' geschieht. Dies ist auch im Übereinstimmung mit Ergebnissen von ASTBURY (42), der ebenfalls eine C 2' C 5' oder C 3' C 5' Bindung als die in der Nucleinsäure häufigste angesprochen hatte.

Auch die Reihenfolge der Nucleotide in der Ribonucleinsäure konnte durch partiellen Abbau und Analyse der Abbauprodukte teilweise geklärt werden. Die Erstellung einer vollständigen Strukturformel setzt allerdings die Anwendung noch feinerer Abbaumethoden voraus. WALDO COHN und VOLKIN (43) haben Nucleinsäuren enzymatisch und chemischer Hydrolyse unterworfen und die Spaltstücke mit Hilfe von Ionenaustauscherchromatographie isoliert und weitgehend identifiziert (Abb 88). Von TODD (44) wurden wichtige Beiträge zum Wirkungsmechanismus der Ribonuclease geleistet. MERRIFIELD und WOOLLEY stellen In ihnen bildeten C-3 (oder -2') C 5' der Nucleotide. Durch Ribonuclease war ein Teil dieser Dinucleotide spaltbar.

G. SCHMIDT, THANNHAUSER (3) und ihre Mitarbeiter haben Nucleinsäure ebenfalls enzymatisch und chemisch abgebaut und die Spaltprodukte mit chemischen Methoden untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse all dieser Forscher lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Die endständigen Freendgruppen der Ribonucleinsäure sind mit Phosphat verestert und zwar bilden etwa 20% aller Nucleoside freie Hydroxylgruppen.

Ribonuclease setzt etwa 60% der Pyrimidinnucleotide in Mononucleotidform in Freiheit, der Rest bleibt mit „Grenz-nucleotiden“ („Cores“) verbunden, die außerdem die gesamten Purinnucleotide enthalten. Die Größe der Grenzpolynucleotide ist sehr unterschiedlich. Neben einfachen Purin-Pyrimidin-Dinucleotiden sind Dipurinnucleotide häufig, aber auch wesentlich größere Reste scheinen vorzukommen (46). Auch in den Grenz-

Polynucleotiden ist Phosphat an der C 5' 2'-P C 5'

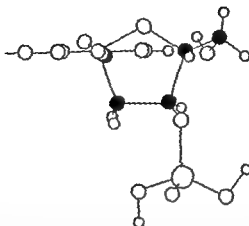


Abb. 84 Die sterischen Verhältnisse in einem Pyrimidinnucleosid (Pyrimidin-2-deoxyribosid + phosphat). Die Ringebene des Pyrimidins steht senkrecht auf der Papierebene, die Ringebene der Ribose deren C-Atome schwarz dargestellt sind, liegt in der Papierebene, der Phosphatrest ist rechts unten zu erkennen. (Nach S. F. LARSEN aus E. CHARGAFF und J. N. DAVIDSON: *The Nucleic Acids* New York 1955)

Die Nucleoside der Ribose heißen Riboside, die der Deoxyribose Deoxyriboside. Die von den Purinen hergeleiteten Riboside sind an der Endung -osin kenntlich, während die von Pyrimidinen abstammenden die Endung -idin tragen. Die entsprechenden Deoxyriboside werden mit Ausnahme des Thymidins nicht auf diese Weise bezeichnet. Gelegentlich wird allerdings an Stelle von z. B. Guanidin-2-deoxyribosid der Ausdruck Deoxyguanosin verwendet.

Freie Nucleoside werden gelegentlich im Harn von Leukämiekranken gefunden; sonst kommen sie, mit Ausnahme des Adenosins, in der Natur nicht vor.

Die ersten Angaben über das Kohlenhydrat pflanzlicher Nucleinsäuren konnte KOSSEL durch den Nachweis fufuroilbildender Gruppen machen. HAMMARSTEN stellte aus Guanilinsäure bald darauf ein Ozazon dar, welches SILKOWSKI als Pentosazon identifizierte. Erst P. A. LEVÉ (11) konnte aber die Natur der Pentose klären und sie einwandfrei als D-Ribose ansprechen. Die Synthese gelang dann VAN ECKHARTEN und BLANKSMA. Die Pentose der Thymonucleinsäure ist als 2-Deoxy-D-Ribose anzusprechen. Ihre Darstellung gelang erstmals LEVÉ (12). Im deutschen Schrifttum findet sich an Stelle des Ausdrucks Deoxyribose meist Desoxyribose, gelegentlich auch Thymidose.

Im allgemeinen sind die Nucleoside farblose Substanzen, die gut kristallisieren. Die meisten sind in heißem Wasser gut, in kaltem Wasser mäßig löslich. Die Löslichkeit der Pyrimidinnucleoside ist besser als die der Purinnucleoside. In organischen Lösungsmitteln sind die Nucleoside unlöslich. Entsprechend ihrem Purin- oder Pyrimidinanteil verhalten sich die Nucleoside wie schwache Basen oder Säuren (S. 515).

Die Purinriboside tragen die Glykosidbindung an N 9. Diese Bindung wird durch verdünnte Säure gespalten, wodurch eine Unterscheidung von den Pyrimidinnucleosiden möglich wird, die mit Ausnahme des Orotidinnucleosids gegen Säure verhältnismäßig stabil sind. Die Riboside Adenosin und Guanosin (Vernin) werden am leichtesten aus Ribonucleinsäure gewonnen. Adenosin kommt auch im Harn und in

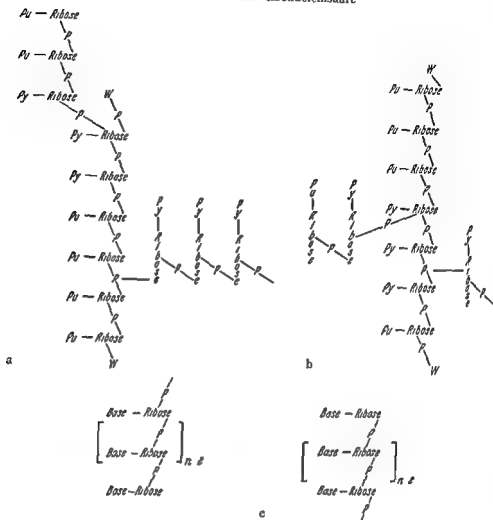


Abb 89 Mögliche Strukturformeln von Ribonucleinsäure (a) nach (39), (b) nach COME DONATY und VOLKIN, (c) nach BROWN und TORD. In den Formeln (a) und (b) bedeutet W die mögliche Wiederholung der Struktureinheit, außerdem ist die kettenlange weitgehend willkürlich in (c) ist durch [] die sich wiederholende Einheit gekennzeichnet. In allen drei Abbildungsteilen bedeutet Pu = Purin, Py = Pyrimidin, Base = Purin oder Pyrimidin. Von den Buchstaben des Wortes Ribose steht r für C 2', b für C 3' und e für C 5'. Die primäre Dissoziation der Phosphorsäure ist nicht dargestellt.

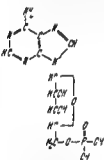
Ribosemolekül wahrscheinlich gemacht (47), wenn auch die Zuverlässigkeit der auf Methylierungsversuchen gezogenen Schlüsse nicht erwiesen ist. Die Tatsache, daß durch Titration sekundäre Phosphorsäuredissoziationen an der Ribonucleinsäure festgestellt werden können und daß ein Defizit an primären Phosphat besteht (38) spricht dagegen für das Vorkommen von Triestern als Verzweigungsstelle.

Wie bereits die in Abbildung 89 dargestellten Nucleinsäurenmodelle zeigen, sind über die Struktur dieser Substanzen noch keine endgültigen Vorstellungen möglich. Die derzeitigen Ansichten verschiedener Forscher sind durch die Ergebnisse der bevorzugten Arbeitsweise beeinflusst. Es muß auch erwähnt werden, daß die Ribonucleinsäuren von einigen Autoren als Gemisch von geraden und verzweigten Ketten und von anderen als Gemisch von Oligonucleotiden betrachtet werden. Die erstere Ansicht

an ihrem Kohlenhydratanteil drei Hydroxylgruppen, nämlich an C 5', C-3 und C 2. Die Deoxyribonucleoside besitzen nur zwei Hydroxylgruppen, je eine an C-3' und C 5'. Dementsprechend kennt man von den Ribonucleotiden drei Isomere während von den Deoxyribonucleotiden zwei vorstellbar sind.

Die wichtigsten Nucleotide der Nucleinsäuren wurden zwischen 1905 und 1922 von JONES LEVENE sowie THANNHAUSER isoliert. Den ersten zuverlässigen Nachweis einer Isomerie lieferte G. SCHMIDT (17) der zeigte daß die Adenylsäuredeaminase wohl die Adenylsäure aus dem Muskel, nicht aber die aus der Hefe angreift. Die beiden Nucleotide sind also nicht identisch obwohl aus ihnen das gleiche Adenosin isoliert werden kann. Die Unterscheidung der C 2' und C 3 Isomeren (früher auch als a und b Isomeren bezeichnet) ist das Verdienst von Arbeiten der neuesten Zeit vor allem von TONN und W. ■■■■■ CONN und ihren Mitarbeitern (40). Nucleotide sind verhältnismäßig starke Säuren (saurer als freie Phosphorsäure). Die Reinsubstanzen sind farblos und kristallisieren gut. Ihre Darstellung geschieht heute durch chemische oder enzymatische Hydrolyse von Nucleinsäuren und nachfolgender Trennung in Ionen austauschersäulen (Abb. 88). Viele sind bereits synthetisch zugänglich (18).

Die Inosinsäure wurde von LIEBIG bereits 1847 aus Fleischextrakt gewonnen. Die Bestandteile der Substanz wurden aber erst später identifiziert. LEVENE und JACOBS (19) konnten durch milde Hydrolyse aus der Inosinsäure Ribosephosphorsäure abspalten und damit auch die Reihenfolge von Hypoxanthin, Pentose und Phosphorsäure im Aufbau der Inosinsäure klären.



Die Muskeladenylsäure Adenosin 5 phosphorsäure, wurde 1927 von EMBERT (20) dargestellt. Die von JONES (21) und unabhängig davon von THANNHAUSER und DORNHILLER (22) kristallisierte Hefeadenylsäure wird von manchen Autoren noch als Adenosin 3 phosphorsäure bezeichnet, bei chromatographischer Analyse wird die Substanz aber in zwei Isomere (Adenylsäure a und b d.h. Adenosin 2 und 3 phosphorsäure) zerlegt. Der Ausdruck Hefeadenylsäure ist demnach nur mehr eine Herkunftsbezeichnung. Aus diesem Grunde

Bezeichnung der Isomeren zu verwenden

Die erste Guanylsäure wurde 1903 von O. HAMMARSTEN (23) und BANC (24) aus dem Pankreas isoliert. Es ist nicht sicher, ob freie Guanylsäure nicht ein Produkt einer spontanen Hydrolyse von Nucleinsäuren darstellt. Die Xanthylsäure (25) entsteht in vitro durch Deaminierung von Guanylsäure. Xanthosin 5 phosphorsäure ist möglicherweise die Ausgangssubstanz der biologischen Guanylsäuresynthese. STANLEY BENEDICT (26) hat angegeben, daß in den Erythrocyten des Ochsen ein Harnsäurenucleotid vorhanden sei.

Eine Cytidylsäure wurde erstmals von LEVENE und unabhängig davon von THANNHAUSER und DORNHILLER (27) kristallisiert. Auch eine Uridylsäure wurde gleichzeitig von THANNHAUSER (28) sowie LEVENE (29) aufgefunden.

Von den Nucleotiden der Deoxyriboside wurden die Phosphorsäureester des Thymin und des Cytosindeoxyribosids von THANNHAUSER und OTTENSTEIN (30) bereits 1921 als kristallisierte Brucinalze gewonnen. Die genauere Kenntnis der Deoxyribonucleotide ist aber neueren Datums (31).

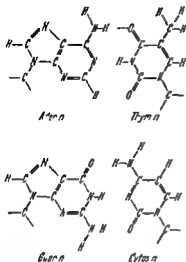


Abb III Wasserstoffbrücken
zwischen Adenin und Thymin
sowie Guanin und Cytosin

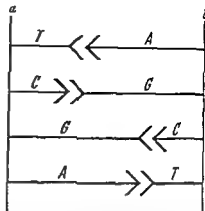


Abb 92 Schematische Darstellung des
komplementären Verhaltens zweier DNS
Ketten Wenn die Kette a als Muster
gegeben ist und die Kette b aus ihren
Bruchstücken unter Anlagerung an a
gebildet wird dann ist für b die Reihen-
folge ihrer Nucleotide festgelegt

einen Kette gegeben ist so folgt die in der anderen daraus zwangsläufig Falls die Ketten voneinander getrennt werden kann nach dem Muster in der einen Kette die andere aus Bruchstücken zusammengefügt werden (FRIEDRICH FREY (51) (Abb 92) Die DNS Struktur von WATSON und CRICK zeigt weiter daß die Doppelkette des Moleküls kein flaches Band ist sondern eine Schraube (Helix) darstellt (Abb 93)

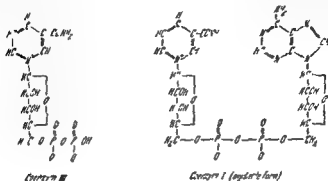
Vorsichtige Säurehydrolyse von Deoxyribonucleinsäure führt zur Abspaltung von ausschließlich Purinbasen und damit einer Substanz die nach CHARGAFF als Apurinsäure bezeichnet wird Auf Grund von Analysen dieses Stoffes wird die Ansicht vertreten daß auch in der Deoxyribonucleinsäure kürzere Ketten aus Pyrimidinnucleotiden mit Ketten aus Purinnucleotiden abwechseln Der Apurinsäure ähnlich ist wahrscheinlich die von THANNHAUSER und BLANCO fermentativ gewonnene Thyminsäure die ebenfalls eine Pyrimidinzuckerphosphorsäure darstellt

Die Deoxyribonucleinsäure ist gegen milde Hydrolyse mit Alkali sehr resistent vermutlich weil durch das Fehlen eines Hydroxyls an C 2 die Bildung labiler cyclischer Zwischensubstanzen (S 526) verhindert wird Dadurch ist die Konstitutionsaufklärung sehr erschwert Andererseits gestattet die Alkaliresistenz die Differenzierung von Nucleinsäurepräparaten insofern als Ribonucleinsäure durch Alkali leicht in säurelösliche Mono-



Die Basen liegen etwa auf den Verbindungsstrichen während die Pentose Phosphorsäure Pentose Polyester auf den Bandern liegen

(Coenzym I, Codehydrase I DPN) Durch Veresterung mit einem weiteren Molekul Orthophosphat an C-2 der Ribose des Adenosins entsteht *Triphosphorpyridinnucleotid* (Coenzym II, Codehydrase II, TPN) Allen Pyridinnucleotiden gemeinsam ist die Fähigkeit, eine oxydierte (z B DPN⁺) und eine reduzierte (z B DPNH) Form



zu bilden. Auf Grund dieser Fähigkeit funktionieren sie als 'Elektronenacceptoren' und 'Elektronenüberträger' bei den cellulären Oxydationen, wobei allerdings meist ein spezifisches Bedürfnis der Fermentsysteme für das eine oder andere Coenzym besteht (S. 97). DPN⁺ und TPN⁺ können in Stoffwechsel durch bestimmte Fermentreaktionen ineinander übergehen. Ihre reduzierten Formen können durch eine Absorptionsbande bei 340 mμ nachgewiesen werden (Abb. 85).

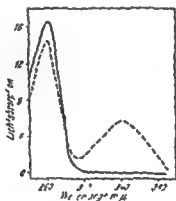


Abb. 85 Absorptionsspektren der oxydierten und reduzierten Formen der Coenzyme I und II (DPN⁺ und TPN⁺)

— oxydierte Form
- - - reduzierte Form

Ein weiteres Dinucleotid der Adenosin-5-phosphorsäure ist das Alloxazinadenindinucleotid. In dieser Substanz ist die Adeninsäure durch Pyrophosphatbindung mit dem Nucleotid Ribosylnucleotid verbunden (*Flavinadenindinucleotid*, FAD). Das Dinucleotid ist ebenfalls ein Cofaktor für elektronentransfernde und übertragende Reaktionen (S. 137). Seinen Fermenten an die es ziemlich fest gebunden ist, verleiht es eine gelbe Farbe (Flavoproteine, gelbe Fermente). Das

Es kann heute als sichergestellt gelten, daß die Verbindung der Nucleotide in der Nucleinsäure durch Veresterung der Phosphorylgruppe mit einem freien Hydroxyl der nächsten Ribose, also durch Ribose-Phosphat-Ribose Ester (Phosphatdiester), geschieht. Zahl und Art dieser Ester kann folgendermaßen bestimmt werden. Bei Veresterungen der Phosphorsäure verschwindet immer die schwächste Säuregruppe und deshalb weist ein Mononucleotid wohl noch je eine primäre und sekundäre, aber keine tertiäre Phosphatdissoziation mehr auf (Abb 86). Bei der Bildung eines

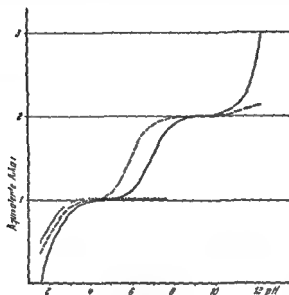
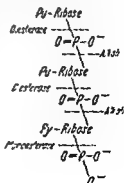


Abb 86 Titrationskurven von Orthophosphorsäure (—), von einem Mononucleotid (---) und von einem Phosphorsäurediester (Diphenylphosphorsäure) (---)

Phosphorsäurediesters fällt auch die sekundäre Dissoziation weg, die entstehende einwertige Säure entspricht bezüglich der Dissoziationskonstante der am stärksten dissoziierten, primären Gruppe der Phosphorsäure. Dementsprechend wird in einer Kette von Ribose-Phosphat-Verbindungen nur der letzte Phosphatrest eine sekundäre Dissoziation aufweisen (Abb 87) und damit die Zahl der bestimmten sekundären Phosphorylgruppen ein gewisses Maß für die mittlere Kettenlänge sein. Nachdem das mittlere Molekulargewicht der Nucleotide etwa 300 beträgt und das Mindestmolekulargewicht der Nucleinsäuren 10000, muß ein Nucleinsäuremolekül wenigstens 20 Nucleotide enthalten, bei deren Anordnung in unverzweigter Kette höchstens $\frac{1}{20}$ des Gesamtphosphates eine sekundäre Dissoziation aufweisen dürfte.

Abb 87 Hypothetisches Trinucleotid aus zwei Purinnucleotiden



Thymidin wird wahrscheinlich aus Uracildeoxyribosid durch Übertragung eines Formylrestes mit Hilfe von CoF gebildet

Die Herkunft der *Pentosen* war bis vor kurzem unklar DICKENS (62) hatte zwar bereits 1938 gezeigt daß sie aus Phosphorogluconat entstehen können aber erst seit 1950 werden durch die Arbeiten von HORECKER sowie LAMPEN ins einzelne gehend Angaben möglich Nach diesen Arbeiten entsteht *Ribose 5 phosphat* als Produkt des sogenannten Horecker Shunts (Alb 55 S 226) sowohl aus Glucose als auch aus Triosephosphat Bei den Reaktionen des Horecker Shunts entsteht Sedoheptulose ein Zucker dessen Reaktionen im Pflanzenreich weit verbreitet sind, Sedoheptulose ist eine wichtige Intermediärschubstanz der Photosynthese *Deoxyribosephosphat* entsteht nach RACKER (60) aus Glyceraldehyd-3 phosphat und Acetaldehyd durch die Wirkung der Deoxyribosephosphataldolase



Ribose 5 phosphat (5 Phosphorribose) reagiert mit ATP unter dem Einfluß eines Fermentes des KORNBERG und Mitarbeiter (66) aus Taubenleber isolieren konnten Dabei bildet sich 5 Phosphorribosylpyrophosphat eine zur Bildung von 5 Nucleotiden hervorragend befähigte Substanz (Schemas S 532 und 533)

II Vitamine und Nucleinsynthese

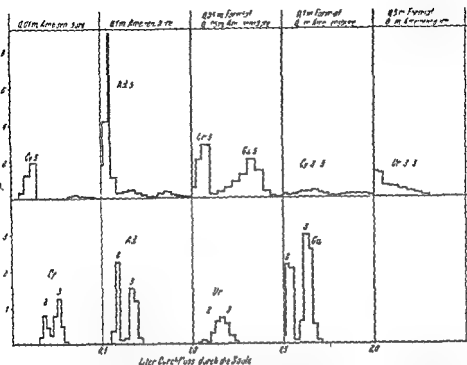
Die Rolle der II Vitamine in der Synthese der Nucleinsäuren ist vor allem an Bakterien untersucht und die wichtigsten Befunde über die Wirkungsweise sind an bestimmten Arten dieser Einzeller gewonnen worden

Bei *Lactobacillen* besonders dem *Lactobacillus leichmannii* wurde 1949 beobachtet daß Deoxyriboside besonders Thymidin das Vitamin B_{12} in seiner wachstumsfördernden Rolle ersetzen können (67) daß Thymidin dagegen diese Wirkung nicht aufweist (68) Auch der Einbau von Phosphat in die Deoxyribonucleinsäure der Microorganismen wird durch das Vitamin vermehrt Nach diesen Versuchen ist das Vitamin B_{12} an der Synthese der Deoxyriboside beteiligt und zwar wahrscheinlich an der Bildung der Glykosidbindung

Auch die für das Wachstum von *Leuconostoc citrovorum* benötigte Substanz der *Citrovorumfaktor* kann den Vitaminen der B Gruppe zugerechnet werden Der Faktor ist ein Derivat der Folsäure aus der er in vielen tierischen Geweben gebildet werden kann so daß die Folsäure (Pteroylglutaminsäure) den *Citrovorumfaktor* (N 5 Formyl 5 6 7 8 tetrahydropteroylglutaminsäure) dort ersetzt Die Fähigkeit

(S 532) Diese Reaktion stellt eine Art Formylgruppenübertragung dar deshalb wird der *Citrovorumfaktor* analog dem Coenzym A (S 160) auch Coenzym F genannt Es ist nicht unwahrscheinlich daß auch die anderen Formylgruppenübertragungen sowohl bei der Purin und Thyminsynthese als auch anderswo im Organismus vom Coenzym F abhängig sind

Nachdem sowohl Vitamin B_{12} als auch Folsäure respektive *Citrovorumfaktor* Cofaktoren der Nucleinsynthese sind und die Neubildung von Kernsubstanzen für das Wachstum unerläßlich ist wirken Antagonisten der Cofaktoren (oder ihrer Synthese) wachstumshemmend So ist die Bacteriostase durch Sulfonamide die Folge der Störung des Einbaues von Paraaminobenzoessäure in die Folsäure Je nach der



11-88 Die Produkte der Spaltung von Ribonucleinsäure durch Inkubation mit Schlangendiesterase (a) und Alkali (b) (Die Ergebnisse hat Herr Dr. W. E. Conner freundlicherweise zur Verfügung gestellt.)

(a) Obere Reihe: Ansatz von 1×10^{-4} mol hochsubstituierter RNS mit Schlangendiesterase. Nach

angegen

(b) Untere Reihe: Ansatz von 10^{-4} mol RNS aus Kalbsleber mit Alkali. Nach Inkubation erfolgte der im wesentlichen gleiche Auftrennungsgang. Die Angabe der Elutionsmittelalter (a) gilt auch für (b).

Diester zwischen C 5' und P, aber nur dann, wenn das an C 3' veresterte Nucleosid kein Purinrest enthält. Schlangendiesterase spaltet Ribonucleinsäure zum großen Teil in C 5' Mononucleotide, daneben entsteht eine kleine Menge von Pyrimidin nucleosid diphosphat verestert an C 3' (oder C 2') und an C 5' sowie eine noch kleinere Menge von Purinnucleosiden. Schlangendiesterase läßt also bei der Phosphat- und Diester-Regeneration die C 5' P-Bindung intakt. All diese Befunde sind in der schematischen Bilanzierung in der Abbildung 9) berücksichtigt.

Verzweigungen sind prinzipiell sowohl durch dreifache Veresterung der Ribose, als auch durch Phosphorylierung vorstellbar. Überlegungen über die Mechanismen der chemischen und enzymatischen Hydrolyse sprechen dafür, daß die Verzweigung an der Ribose stattfindet. Auch Methylierungsversuche haben die Verzweigung am

Thymin wird wahrscheinlich aus Uracildeoxyribosid durch Übertragung eines Formylrestes mit Hilfe von CoF gebildet

Die Herkunft der Pentosen war bis vor kurzem unklar. DICKENS (62) hatte zwar bereits 1938 gezeigt, daß sie aus Phosphorgluconat entstehen können, aber erst seit 1950 werden durch die Arbeiten von HORECKER, sowie LAMPEN, ins einzelne gehende Angaben möglich. Nach diesen Arbeiten entsteht Ribose 5-phosphat als Produkt des sogenannten Horecker Shunts (Abb. 55, S. 226) sowohl aus Glucose als auch aus Triosephosphat. Bei den Reaktionen des Horecker Shunts entsteht Sedoheptulose ein Zucker, dessen Reaktionen im Pflanzenreich weit verbreitet sind, Sedoheptulose ist eine wichtige Intermediärsubstanz der Photosynthese. Deoxyribosephosphat entsteht nach RACHEN (65) aus Glycerinaldehyd 3-phosphat und Acetaldehyd durch die Wirkung der Deoxyribosephosphataldolase



Ribose 5-phosphat (5-Phosphorribose) reagiert mit ATP unter dem Einfluß eines Fermentes des KORNBERG und Mitarbeiter (66) aus Taubenleber isolieren konnten. Dabei bildet sich 5-Phosphorribosylpyrophosphat, eine zur Bildung von 5' Nucleotiden hervorragend befähigte Substanz (Schemas S. 532 und 533)

B Vitamine und Nucleinsynthese

Die Rolle der B Vitamine in der Synthese der Nucleinsäuren ist vor allem an Bakterien untersucht und die wichtigsten Befunde über die Wirkungsweise sind an bestimmten Arten dieser Einzeller gewonnen worden.

Bei Lactobacillen, besonders dem *Lactobacillus leichmannii*, wurde 1949 beobachtet, daß Deoxyriboside, besonders Thymin, das Vitamin B_{12} in seiner wachstumsfördernden Rolle ersetzen können (67), daß Thymin dagegen diese Wirkung nicht aufweist (68). Auch der Einbau von Phosphat in die Deoxyribonucleinsäure der Mikroorganismen wird durch das Vitamin vermehrt. Nach diesen Versuchen ist das Vitamin B_{12} an der Synthese der Deoxyribotide beteiligt und zwar wahrscheinlich an der Bildung der Glykosidbindung.

Auch die für das Wachstum von *Leuconostoc citrovorum* benötigte Substanz der *Citrovorumfaktor*, kann den Vitaminen der B Gruppe zugerechnet werden. Der Faktor ist ein Derivat der Folsäure, aus der er in vielen tierischen Geweben gebildet werden kann, so daß die Folsäure (Pteroylglutaminsäure) den *Citrovorumfaktor* (N 5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydropteroylglutaminsäure) dort ersetzt. Die Fähigkeit des *Citrovorumfaktors*, aus der Inosinsäure einen Formylrest zu übernehmen, bzw. einen Formylrest an das 4-Amino-5-imidazolcarboxamidribotid abzugeben und die Bedeutung dieser Reaktion für die Synthese des Purinrings wurden bereits erwähnt (S. 532). Diese Reaktion stellt eine Art Formylgruppenübertragung dar, deshalb wird der *Citrovorumfaktor* analog dem Coenzym A (S. 160) auch Coenzym F genannt. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch die anderen Formylgruppenübertragungen sowohl bei der Purin- und Thyminsynthese, als auch anderswo im Organismus, vom Coenzym F abhängig sind.

Nachdem sowohl Vitamin B_{12} als auch Folsäure, respektive *Citrovorumfaktor*, Cofaktoren der Nucleinsynthese sind und die Neubildung von Kernsubstanzen für das Wachstum unerlässlich ist, wirken Antagonisten der Cofaktoren (oder ihrer Synthese) wachstumshemmend. So ist die Bacteriostase durch Sulfonamide die Folge der Störung des Einbaues von Paraaminobenzoesäure in die Folsäure. Je nach der

ist (erstereswert, da fast alle bis heute zur Verfügung stehenden Nucleinsäurepräparate inhomogen sind, die zweite widerspricht den Befunden der Molekulargewichtsbestimmung Ribonucleinsäurepräparate, die den Anforderungen der Röntgenkonstrukturbestimmung genügen konnten bis heute noch nicht hergestellt werden

Struktur der Deoxyribonucleinsäure

Das Molekül der Deoxyribonucleinsäure bildet eine sehr lange unverzweigte Kette in der die Verbindung zwischen den Nucleotiden durch C 3 - C 5 Phosphorsäurediester geschieht. Lösungen der Natriumsalze sind stark viskos und zeigen Strömungsdoppelbrechung. Die Titration ergibt die völlige Abwesenheit von Gruppen, welche im Bereich von 6–8 p_H titrieren. Dies bedeutet, daß alle sekundären Dissoziationen der Phosphorsäure für die Bildung von I-stern verbraucht sind, also keine Endgruppen darstellen (Abb. 90). In der nativen Deoxyribonucleinsäure sind vermutlich

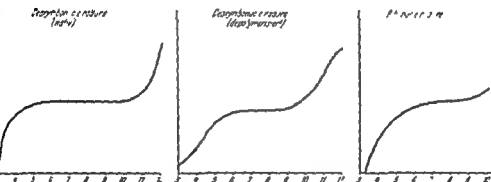


Abb. 90. Titrationskurven von nativer Deoxyribonucleinsäure, depolymerisierter DNS (s. Text) und Ribonucleinsäure

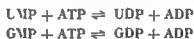
parallel gelagerte Ketten durch Wasserstoffbrücken zwischen den Aminogruppen und den NH — (1) Gruppierungen nebeneinander liegender Nucleide miteinander verbunden (Abb. 91). Einstellung des p_H auf Werte unter 2,5 oder über 12,0 führt zu einer Sprengung dieser Brücken mit Abfall der Viskosität und Verlust der Strömungsdoppelbrechung. Das Auftreten von Aminogruppen und Hydroxylgruppen äußert sich durch Abflachung der Titrationskurven im Bereich der Aminogruppen (p_H 2–6,5) und der endständigen Hydroxylgruppen (p_H 8–12) (Abb. 90). Dies wird als eine Art Depolymerisation gedeutet. Nach längerem Stehen so d. polymerisierter Präparate tritt langsam eine Repolymerisation ein, die aber nicht zur Ausgangszustand zurückführt (15). Watson und Crick haben für die Deoxyribonucleinsäure eine Struktur vorgeschlagen, in der sich zwei Polynucleotidketten durch die ebenfalls durch Wasserstoffbrücken aneinander gebunden, gegenüberstehen (16). Aus sterischen Gründen können nur Verbindungen zwischen Adenin und Thymin bzw. Guanin und Cytosin in Frage (Abb. 91). Tatsächlich hat Chargaff beobachtet, daß in einer Reihe von DNS Präparaten Adenin und Thymin bzw. Guanin und Cytosin in aquimolekularen Mengen vorkommen (17). Es ergibt sich daraus, daß jede eine Kette komplementär zu der anderen ist, wenn also die Reihenfolge der Basen in der

dadurch erklärt werden. Es ist aber nicht sicher, ob für die Neubildung von Nucleosiden diesem Weg eine quantitative Bedeutung zukommt (75). Wahrscheinlicher ist es, daß durch Reaktion einer freien Base mit 5-Phosphorribosylpyrophosphat zuerst ein Ribotid entsteht, das dann durch Phosphatasen zum Nucleosid gespalten werden kann. Auch wenn die Nucleosidphosphorylasen für die Neusynthese der Riboside nicht in Frage kommen, können sie doch die Verwandlung der Nucleoside ineinander erklären, etwa im folgenden Sinne:

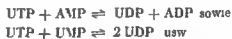


Analoge phosphorolytische Reaktionen dürften für die Deoxyriboside in Frage kommen und sind teilweise bereits nachgewiesen (76). Adenin hemmt die Nucleosidphosphorylase (75), Nucleosidhydrolasen d. h. Fermente, welche die Glykosidbindung in den Nucleosiden hydrolytisch spalten, scheinen im Tierreich nicht vorzukommen. In Bakterien kommen jedoch Nucleosid-N-Transglykosidasen vor, welche Deoxyribose von einer Base auf eine andere übertragen können (77).

In den Geweben kommen nicht nur freie *Mononucleotide* vor, deren Synthese bereits besprochen wurde (S. 532 und 534), sondern auch die entsprechenden *Di- und Trinucleotide* (195), von denen mehrere wichtige Cofermentfunktionen ausüben, die aber vielleicht auch eine Rolle als Ausgangssubstanzen der Nucleinsäuresynthese spielen. Die Bildung der Diphosphate kann durch Reaktionen erfolgen, die der Myokinase-reaktion ($\text{ATP} + \text{AMP} \rightleftharpoons 2 \text{ADP}$) entsprechen (196, 197), so z. B.



Vorausgesetzt, daß die Triphosphate bereits vorliegen, gibt es auch die umgekehrte Reaktion, also:



In den meisten Fällen ist ATP die Voraussetzung der $\text{Di- (Pyro-)phosphatbildung}$. Auch die Bildung der Triphosphate ist meist ATP-abhängig (198).



doch können auch andere energiereiche Phosphate als Phosphatdonatoren wirken, so zum Beispiel Phosphorpyruvat für Guanosin- und Cytidindiphosphat (199).

Aus Deoxyribomononucleotiden dürften die $\text{Di- und Triphosphate}$ auf ähnliche Weise entstehen, POTTER und seine Mitarbeiter (195) haben in Gewebsextrakten die Synthese der entsprechenden *Pyrimidinnucleotide* bereits nachgewiesen.

Die *Synthese der Kernsubstanzen* ist durch die Zufuhr isotoptenmarkierter Ausgangs- und Zwischensubstanzen von G. B. BROWN und BENDICH untersucht worden (Abb. 90). Wird markiertes Adenin Ratten (78) oder Mäusen injiziert, so kommt es zu einem beträchtlichen Einbau dieses Purins in die Nucleinsäuren der Gewebe, und zwar auch in deren Guanylsäure. Zugeführtes Guanin wird von der Ratte gar nicht, von der Maus zu einem kleinen Teil eingebaut (79). Dieser Unterschied im Verhalten von Adenin und Guanin kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß die Gewebe der

nucleotide gespalten wird, während Deoxyribonucleinsäure nicht angegriffen wird und saurelöslich bleibt. Darauf beruht die wichtige Bestimmungsmethode nach SCHMIDT und THANNHAUSER (51a).

Physiologie der Nucleinsäuren

Biosynthese der Purine, Pyrimidine und Pentosen

Aus den alten Versuchen über die Biosynthese der Purine sind zwei auch heute noch der Erwähnung wert. MACKONSKI stellte fest, daß Hepatektomie bei der Gans zur Anhäufung von Ammoniak führt, die Leber also an der Synthese des Ausscheidungsproduktes Harnsäure aus Ammoniakstickstoff beteiligt ist. Gegen diesen Versuch konnte eingewandt werden, daß die Verhältnisse bei Vögeln und Reptilien, die uricotel sind, d. h. ihre Stickstoffschlacken als Harnsäure ausscheiden, bei anderen Gattungen nicht zutreffen müssen. MIESCHER (52) hat aber bereits kurze Zeit später den Nachweis führen können, daß auch nicht uricotel Tiere, nämlich der ammonotel Rheinfisch Purine aus einfacheren Substanzen aufbauen können. Nachdem Spermakozie fast ausschließlich aus Nucleoproteinen bestehen, der Rheinfisch aber während seiner Stromaufwanderung zur Laichzeit keine Nahrung aufnimmt, muß der Purinstickstoff im Sperma aus dem Stickstoff der Körpersubstanz, vornehmlich dem Eiweiß der Rumpfmuskulatur, die zur Laichzeit eingeschmolzen wird, stammen. Viele Forscher haben seither festgestellt, daß die Aufzucht höherer Tiere mit völlig purinfreier Kost gelingt und daß beim Menschen bei fortgesetzter purinfreier Kost die Harnsäureausscheidung nicht zum Erliegen kommt, also eine endogene Purinsynthese dauernd abläuft. Durch Isotopenversuche ist die Purinsynthese im Säugetier ebenfalls bewiesen worden.

Man hat zunächst daran gedacht, daß Harnstoff ein Zwischenprodukt darstellt. Zwei Moleküle Harnstoff könnten durch Verbindung mit einer Substanz aus drei C-Atomen (C_3 -Fragment) das Harnsäuremolekül bilden. Fütterung von Harnstoff führte bei Gansen zu einer Mehrausscheidung von Harnsäure. Wenn der Harnstoff injiziert wird, trat die Mehrausscheidung jedoch nicht ein, so daß anzunehmen ist, daß in der Nüchternungsvorbereitung ein Abbau des Harnstoffes durch Darmbakterien stattgefunden hätte. KREBS stellte später fest, daß Felleerschnitte zwar Ammoniak nicht, aber Harnstoff zur Purin (Hypoxanthin) Synthese verwenden können. Eine Zählung wurde angenommen, daß Histidin und Arginin eine Rolle bei der Synthese des Purinringes spielen könnten. GEORGE und THANNHAUSER (53) zeigten aber, daß das Aminosäuren die Harnsäureausscheidung ernährter Stühle nicht zu beeinflussen vermögen. Durch Versuche mit Isotopen sind die Vorläufer der

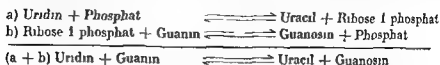
Purinsynthese inzwischen völlig geklärt. Vor allem durch die Arbeiten von J. M. BECHTOLD und seinen Mitarbeitern sowie G. R. GREENBERG. Diese Versuche haben außerdem gezeigt, daß die Purinsynthese bei Säugetieren, Vögeln und Fischen bis zur Bildung des Purinringes im Hypoxanthin auf dem gleichen Weg ablaufen kann (54, 55).

Die erste Reaktion der Biosynthese der Purine ist wahrscheinlich die Bildung von 5-Phosphoribosylamin aus Phosphoribosylphosphat und Glut



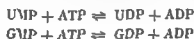
Abb. 9: Herkunft der Atome des Purinringes

dadurch erklärt werden. Es ist aber nicht sicher, ob für die Neubildung von Nucleosiden diesem Weg eine quantitative Bedeutung zukommt (75). Wahrscheinlicher ist es, daß durch Reaktion einer freien Base mit 5 Phosphoribosylpyrophosphat zuerst ein Ribotid entsteht, das dann durch Phosphatasen zum Nucleosid gespalten werden kann. Auch wenn die Nucleosidphosphorylasen für die Neusynthese der Riboside nicht in Frage kommen, können sie doch die Verwandlung der Nucleoside ineinander erklären, etwa im folgenden Sinne:

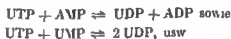


Analoge phosphorolytische Reaktionen dürften für die Deoxyriboside in Frage kommen und sind teilweise bereits nachgewiesen (76). Adenin hemmt die Nucleosidphosphorylase (75), Nucleosidhydrolasen d. h. Fermente, welche die Glykosidbindung in den Nucleosiden hydrolytisch spalten, scheinen im Tierreich nicht vorzukommen. In Bakterien kommen jedoch Nucleosid-Transglykosidasen vor, welche Deoxyribose von einer Base auf eine andere übertragen können (77).

In den Geweben kommen nicht nur freie Mononucleotide vor, deren Synthese bereits besprochen wurde (S. 532 und 534), sondern auch die entsprechenden Di- und Trinucleotide (195), von denen mehrere wichtige Cofermentfunktionen ausüben, die aber vielleicht auch eine Rolle als Ausgangssubstanzen der Nucleinsäuresynthese spielen. Die Bildung der Diphosphate kann durch Reaktionen erfolgen, die der Myokinase-Reaktion ($\text{ATP} + \text{AMP} \rightleftharpoons 2 \text{ADP}$) entsprechen (196, 197), so z. B.



Vorausgesetzt, daß die Triphosphate bereits vorliegen, gibt es auch die umgekehrte Reaktion, also:



In den meisten Fällen ist ATP die Voraussetzung der Di- (Pyro-)phosphatbildung. Auch die Bildung der Triphosphate ist meist ATP-abhängig (198).



doch können auch andere energiereiche Phosphate als Phosphatdonatoren wirken, so zum Beispiel Phosphorpyruvat für Guanosin- und Cytidindiphosphat (199).

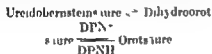
Aus Deoxyribomononucleotiden dürften die Di- und Triphosphate auf ähnliche Weise entstehen. POTTER und seine Mitarbeiter (195) haben in Gewebsextrakten die Synthese der entsprechenden Pyrimidinnucleotide bereits nachgewiesen.

Die Synthese der Kernsubstanzen ist durch die Zufuhr isotope-markierter Ausgangs- und Zwischensubstanzen von G. H. BROWN und BENDICH untersucht worden (Abb. 9). Wird markiertes Adenin Ratten (78) oder Mäusen injiziert, so kommt es zu einem

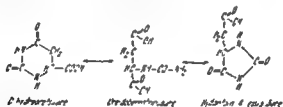
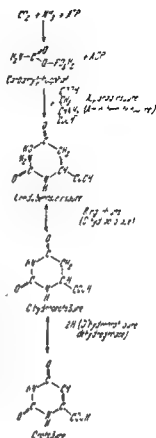
Wird markiertes Adenin Ratten (78) oder Mäusen injiziert, so kommt es zu einem Anreicherung der Gewebe, und zwar auch in Geweben, die von der Ratte gar nicht von der Maus stammen. Dieser Unterschied im Verhalten von Adenin und Guanin kann vielleicht dadurch erklärt werden, daß die Gewebe der

Heiße von Microorganismen, deren Wachstum vom Zusatz von P₂O₅ abhängig ist, Pyrimidine als Orotsäure in Nucleinsäureisotopenstickstoff (59) und auch in vitro-Versuche mit ¹⁴C-markierter Orotsäure zeigen deren Umwandlung in Pyrimidine (60)

Bei einigen Microorganismen kann die Orotsäure durch Ureidobornsteinsäure ersetzt werden, diese Substanz wird als Vorläufer der Orotsäure angesehen, seitdem IIEBERMAN und KORNBERG (61) in zellfreien Bacterienextrakten folgende Reaktion nachgewiesen haben



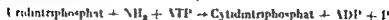
Die Herkunft der Ureidobornsteinsäure ist durch die Versuche von IIRMAN und JONES aufgeklärt, die zeigten, daß die Substanz aus Carbamylphosphat und Bornsteinsäure in einer Reaktion entsteht, die der Bildung des Arginins entspricht (S. 411). Durch Ring-schluß entsteht aus der Ureidobornsteinsäure nicht nur die Dihydroorotsäure, sondern unter Verwendung der anderen Carboxylgruppe der Bornsteinsäure auch die Hydantoin-4-carbonsäure. Eine biologische Bedeutung dieser Substanz ist noch nicht erkennbar, möglicherweise handelt es sich um einen Nebenweg



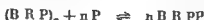
Aus Orotsäure und 5-Phosphoribosylpyrophosphat entsteht durch die reversible Wirkung der Orotidylpyrophosphorylase Orotidin 5'-phosphat. Andere Pyrimidin-nucleotide können an dieser Reaktion nicht teilnehmen. Durch eine spezifische Decarboxylase wird Orotidin 5'-phosphat zu Uridinmonophosphat decarboxyliert (190)



Die Umwandlung von Uridin in Cytidin-nucleotide erfolgt nicht auf der Stufe des Monophosphates, sondern der des Triphosphates (191):



Die Versuche von POTTER und seinen Mitarbeitern (36) machen es wahrscheinlich, daß die neuerdings für fast alle Basen nachgewiesenen Triphosphate eine wichtige Rolle bei diesen Einbauvorgängen spielen. Ein Ferment, das aus Nucleosidpyrophosphaten hochmolekulare Polynucleotide (Molekulargewichte von 500 000 bis 800 000) bildet, haben GRUNBERG, MANAGO, ORTIZ und OCHOA (19) aufgefunden. Ihre Polynucleotidphosphorylase bildet aus Polynucleotiden reversibel die Nucleosiddiphosphate



Das Äquilibrium liegt mehr auf der Seite der Polynucleotidsynthese und sowohl aus reinem ADP, IDP, UDP, GDP und GDP als auch aus einem Gemisch von ADP, GDP, UDP und CDP konnten Polynucleotide gebildet werden. Die Verbindung der einzelnen Nucleotide in diesen Polynucleotiden ist der 3' 5' Phosphorsäurediester, also die in den natürlichen Ribonucleinsäuren vorkommende

Aus den bis jetzt bekannten Ergebnissen geht hervor, daß die Erneuerung der Nucleinsäuremoleküle ein dauernd vor sich gehender Prozeß ist. Dabei werden die einzelnen Bestandteile der Nucleinsäuren verschieden rasch umgesetzt (86). In der Leber geht der Einbau markierten Glycins oder Formats in die RNS etwa zwei bis fünfmal schneller vorstatten als in die DNS, während markiertes Adenin oder ^{32}P fünfzigmal rascher in RNS als in DNS eingebaut werden. Ein Vergleich der Einbauraten von Purin- und Pyrimidinnucleosiden in die Nucleinsäuren ergibt für den Einbau von Purinverbindungen ein Verhältnis von RNS:DNS wie 8:1, für die Pyrimidinverbindungen wie 2:1. Die Orotsäure allerdings wird von RNS ebenso rasch wie Adenin aufgenommen und der Quotient der Einbaugeschwindigkeit in RNS und DNS ist 60:1. Die Ursache für die biochemische Stabilität der DNS ist darin zu sehen, daß DNS nur bei Mitosen neu gebildet und in Geweben ohne Mitose nicht umgesetzt wird. So wird therapeutisch

von DNS, gemessen an der Aufnahme von Adenin oder Formiat statt, u. v. m. aufgenommenen Komponenten bleiben dann lange Zeit in der DNS-Fraktion des Organs erhalten. Aus RNS scheint DNS soweit dies bis jetzt beurteilt werden kann nicht hervorzugehen.

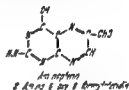
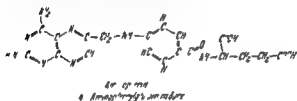
Abbau der Nucleinsäuren

Schon frühere Untersucher bemerkten, daß bei der Autolyse von Organen deren Gehalt an Nucleinsäuren abnahm. Erst die Entwicklung genauerer Vorstellungen in der enzymatischen Chemie führte dazu, Fermente als Ursache dieses Abbaues anzusehen. Unter dem Sammelnamen *Nucleasen* (88) vereinigte man alle Enzyme, die an der Spaltung der Nucleinsäuren teilnehmen. LEVEY und MEDIGRECEANU (89) stellten dann 1911 eine Untereinteilung der Nucleasen auf, die in ihren Grundzügen heute noch

gültig ist. Das Schema bezeichnet man als *Nucleinasen-Fermente*, welche aus den Nucleinsäuren die Basen aus den Nucleosiden führen. Die Vielzahl der an diesem Prozeß beteiligten Enzyme kann nicht mehr restlos in dieses Schema eingepaßt werden, durch

Art des Microorganismus kann diese Sulfonamidhemmung durch die Zufuhr von Purinen und (oder) Thymidin aufgehoben werden. In sulfonamidgehemmten Kulturen wurde auch einer der biologischen Vorläufer der Purine, das 5-Amino-4-imidazolethioamid, erstmals von STETTER und FOX (69) aufgefunden.

Auch bei den Tieren kommt den beiden Vitaminen eine große Bedeutung bei der Nucleinsynthese zu. Wird Aminopterin (5-Aminopteroylglutaminsäure) ein strukturähnlicher Folsäureantagonist in befruchtete Huhreier injiziert, so kommt es zu einer Hemmung der Embryonalentwicklung, die zwar nicht durch Folsäure oder



Vitamin B₁₂, das gegen durch die Injektion von Thymidin und Hypoxanthin-deoxyribosid sowie durch die Zufuhr von Citrovorum Faktor weitgehend aufgehoben werden kann (70). 2-Amino-6-oxo-8-formylpteridin hemmt die Xanthinoxidase. Auch diese Substanz wird als Aminopterin bezeichnet. Auf Grund weiterer Tierversuche darf man annehmen, daß Folsäuremangel (71) oder die Zufuhr von Folsäureantagonisten (72) die Neusynthese von Purinen und Thymin verringert, daß dagegen die Synthese von Nucleinsäuren aus vorgelagerten Purinen nicht beeinträchtigt wird (73). Mangel an Vitamin B₁₂ führt zu längerem Einlaß von Glycin in die Harnsäure im Ratteleber.

Die Bedeutung des Vitamins B₁₂, der Folsäure und des Folsäureantagonisten Aminopterin in der Therapie von Krankheitszuständen des am raschesten wachsenden Gewebe, nämlich des Knochenmarkes, ist allgemein bekannt. Dabei entspricht die Wirkung beider Substanzen durchaus den Ergebnissen der microbiologischen Forschung. Vitamin B₁₂ ist wachstumsfördernd, der Folsäureantagonist wachstumshemmend. Dies beweist aber noch nicht, daß die Wirkung über den Nucleinstoffwechsel erfolgt und man wird gut daran tun, die Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie zunächst nur als wichtige Parallele, nicht aber als beweiskräftiges Argument zu registrieren.

Bildung der Nucleoside, Nucleotide und Nucleinsäuren

Die biologische Purinsynthese führt wie besprochen nicht zu einem freien Purin, sondern zu einem Nucleotid, Inosinsäure, aus dem die anderen Nucleotide gebildet werden. Auch bei der Pyrimidinsynthese werden die später in der Nucleinsäure aufzufindenden Basen nicht im freiem Zustand gebildet, sondern ihre Nucleotide entstehen als Guanosin-5-phosphat. Von den freien Purinen und Pyrimidinen sowie von freien Nucleosiden wird nur einige zwar auch verwertet, andere können dagegen nicht mehr in Nucleotide oder Nucleinsäuren eingebaut werden.

Die Verarbeitung der Nucleosidsynthese geht zurück auf die Beobachtung von KATZMAN (74), daß bei der Spaltung von Ribonucleosiden anorganisches Phosphat verbraucht und Ribose-1-phosphat gebildet wird. Das Gleichgewicht solcher phosphorylativer Reaktionen (z. B. auch die Reaktion Glykogen + Glucose-1-phosphat) liegt gewöhnlich auf der Seite der Synthese und die Ribosidbildung könnte

Die Versuche von POTTEN und seinen Mitarbeitern (36) machen es wahrscheinlich, daß die neuerdings für fast alle Basen nachgewiesenen Triphosphate eine wichtige Rolle bei diesen Einbauvorgängen spielen. Ein Ferment, das aus Nucleosidtriphosphaten hochmolekulare Polynucleotide (Molekulargewichte von 500000 bis 800000) bildet, haben GRUNBERG MANAGO, ORTIZ und OCHOA (194) aufgefunden. Ihre Polynucleotidphosphorylase bildet aus Polynucleotiden reversibel die Nucleosiddiphosphate



Das Äquilibrium liegt mehr auf der Seite der Polynucleotidsynthese und sowohl aus reinem ADP, IDP, UDP, CDP und GDP als auch aus einem Gemisch von ADP, GDP, UDP und CDP konnten Polynucleotide gebildet werden. Die Verbindung der einzelnen Nucleotide in diesen Polynucleotiden ist der 3' 5' Phosphorsäurediester, also die in den natürlichen Ribonucleinsäuren vorkommende

Aus den bis jetzt bekannten Ergebnissen geht hervor, daß die Erneuerung der Nucleinsäuremoleküle ein dauernd vor sich gehender Prozeß ist. Dabei werden die einzelnen Bestandteile der Nucleinsäuren verschieden rasch umgesetzt (86). In der Leber geht der Einbau markierten Glycins oder Formats in die RNS etwa zwei bis fünfmal schneller vorstatten als in die DNS, während markiertes Adenin oder ^{32}P fünfzigmal rascher in RNS als in DNS eingebaut werden. Ein Vergleich der Einbauraten von Purin- und Pyrimidinnucleosiden in die Nucleinsäuren ergibt für den Einbau von Purinverbindungen ein Verhältnis von RNS:DNS wie 8:1, für die Pyrimidinverbindungen wie 2:1. Die Orotsäure allerdings wird von RNS ebenso rasch wie Adenin aufgenommen und der Quotient der Einbaugeschwindigkeit in RNS und DNS ist 60:1. Die Ursache für die biochemische Stabilität der DNS ist darin zu sehen, daß DNS nur bei Mitosen neu gebildet und in Geweben ohne Mitose nicht umgesetzt wird. So wird therapeutisch verabreichter ^{32}P nur in DNS aus Lymphknoten, Milz, Leber und Niere gefunden.

von DNS, gemessen an der Aufnahme von Adenin oder Format statt, die einmal aufgenommenen Komponenten bleiben dann lange Zeit in der DNS-Fraktion des Organs erhalten. Aus RNS, scheint DNS, soweit dies bis jetzt beurteilt werden kann, nicht hervorzugehen.

Abbau der Nucleinsäuren

Schon frühere Untersucher bemerkten, daß bei der Autolyse von Organen deren Gehalt an Nucleinsäuren abnahm. Erst die Entwicklung genauerer Vorstellungen in der enzymatischen Chemie führte dazu, Fermente als Ursache dieses Abbaues anzusehen. Unter dem Sammelnamen *Nucleasen* (88) vereinigte man alle Enzyme, die an der Spaltung der Nucleinsäuren teilnehmen. LEVEY und MEDIGNEAU (89) stellten dann 1911 eine Unterteilung der Nucleasen auf, die in ihren Grundzügen heute noch gilt. Nach diesem Schema bezeichnet man als *Nucleinasen* Fermente, welche aus den Nucleinsäuren Nucleotide abspalten, als *Nucleotidasen* solche, die Nucleotide in Nucleoside und Orthophosphat zerlegen und als *Nucleosidasen* solche, die zur Freisetzung der Basen aus den Nucleosiden führen. Die Vielzahl der am Nucleinstoffwechsel beteiligten Enzyme kann nicht mehr restlos in dieses Schema eingepaßt werden, durch

zu katalysieren. Es ist wahrscheinlich, daß in der Natur weitere, noch nicht näher identifizierte Nucleinasen vorkommen.

Die *Deoxyribonuclease* des *Pancreas* ebenfalls von KUNITZ kristallisiert, ist thermolabil. Sie wird durch Citrat gehemmt, durch Mg Ionen aktiviert. Genauere Daten über ihre Spezifität konnten noch nicht gewonnen werden, nur etwa ein Sechstel der Nucleotide der DNS werden durch das Ferment als Mono- oder Dinucleotide freigesetzt; der Rest bleibt in größeren Nucleotidverbänden. Neuerdings sind weitere *Deoxyribonucleasen* nachgewiesen worden. LASKOWSKI (97) hat ein solches Enzym aus der Thymus weitgehend gereinigt.

Die Verdauung der in der Nahrung enthaltenen Nucleinsäuren beginnt im Magen. Dort wird der Eiweißanteil der Nucleoproteine angedaut. Eine vollständige Trennung von Eiweiß und Nucleinsäure tritt aber erst durch die tryptische Verdauung im Darm ein; durch die alkalische Reaktion entstehen die löslichen Salze der Nucleinsäuren. Die *Ribonucleinsäure* wird durch die Einwirkung des Duodenalsaftes (28) in ein Gemisch aus *Mononucleotiden* und *Oligonucleotiden* zerlegt. Im Darm kommt eine Reihe unspezifischer Phosphatasen vor, die zum Teil gegenüber Ribonucleinsäuren hochaktiv sind. Vermutlich sind sie für die Ribonucleinsäurespaltung verantwortlich; die Wirksamkeit der im *Pancreas* reichlich vorhandenen *Ribonuclease* bei der Verdauung ist dagegen noch nicht mit Sicherheit bewiesen. In welcher Form die Spaltprodukte zur Resorption kommen, ist ebenfalls noch nicht endgültig geklärt, ein vollständiger Abbau bis zu den Basen scheint nicht immer vorzuliegen. Ein Großteil der Nucleinsäure wird überhaupt nicht resorbiert, sondern von der *Bakterienflora* des Darmes abgebaut. Aus dem Molekül der *Deoxyribonucleinsäure* werden die Purine abgespalten und es entsteht die bereits erwähnte *Thyminsäure*. Ein Teil der *Deoxyribonucleinsäuren* wird aber auch zu den entsprechenden Nucleosiden abgebaut.

In den unteren Darmabschnitten tritt die fermentative Aufspaltung der Nuclein-
 der verabreichten Purine als Harnsäure wiedergefunden werden kann (88) während gleichzeitig eine beträchtliche Mehrausscheidung von Harnstoff gefunden wurde. Bei Injektion von harnsaurem Natrium (99) (oder Adenosin und Guanosin (100)) entsteht dagegen keine Mehrausscheidung von Harnstoff. Dieser bemerkenswerte Unterschied konnte von T. L. L. (101) (geklärt werden, daß die *Bakterienflora* im unteren Darm befähigt ist, Purine unter Bildung von Harnstoff zu resorbieren. Resorption ent-

produkte identifiziert (103).)

Der *intracelluläre Abbau* der Nucleinsäuren geschieht durch Nucleinasen, deren beinahe ubiquitäres Vorkommen bereits erwähnt wurde. Die Art und Weise des Einbaus ist noch nicht geklärt. Bemerkenswert ist, daß auch in raum-

Hatte keine Adeninderivate, wohl aber Guanin- und Xanthinoxidase enthalten (83). Das Knochenmark des Kaninchens verwendet Adenin und Guanin in gleicher Weise (80). Bei Bacterien gilt es Arten, die nur Guanin nicht aber Adenin verwerten können. Zur Klärung des vom Adenin (6 Aminopurin) zum eingebauten Guanin (2 Amino 6-oxypurin) führenden Weges wurden 2,6 Diaminopurin sowie Isoguanin (2 Hydroxy 6 aminopurin), Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure als Vorläufer untersucht. Nur 2,6-Diaminopurin wurde vom Organismus zur Guaninbildung verwendet (81). 2,6-Diaminopurinribose wird schlechter verwertet als die freie Base.

Intraperitoneal injiziertes 5-Amino-2-methylcarbazol wird von der Niere ohne weiteres in die Polynucleotidpurine eingebaut (S2)

Werden die freien Pyrimidine der Nucleinsäuren der Ratte zugeführt, so werden sie nicht verwendet (84, 85), sondern abgelagert. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden kleine Mengen von Thymin und Uracil, die unter besonderen Bedingungen in die Nucleinsäuren der Leber eingelagert werden. Im Gegensatz dazu findet man nach der Zufuhr isotoper Orotsäure ausgedehnte Markierungen aller Pyrimidine in den Polynucleotiden. Einige Autoren geben an, daß unnatürliche Purine und Pyrimidine wie 8-Azguanin oder Thionuracil in Nucleinsäuren eingelagert werden, während andere die entsprechenden Befunde nicht bestätigen konnten.

Nucleoside und Nucleotide verhalten sich in der Biosynthese der Nucleinsäure anders als die entsprechenden freien Basen. Nach Fütterung markierter intakter Ribonucleinsäure (8C) waren nur die Pyrimidine der Gewebesnucleotide weitgehend markiert, nicht aber die Purine. Die Injektion von Purinnucleotiden ergab, daß wohl markierte Purine eingeatmet wurden, aber nicht im gleichen Maße wie bei der Zufuhr von Adenin oder 2,6-Diaminopurin. Zufuhr von Nucleotiden führte zu noch geringerem Einbau von Purin.

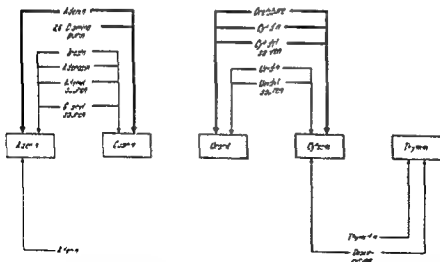
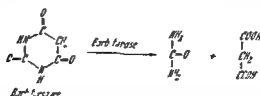
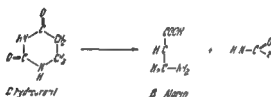
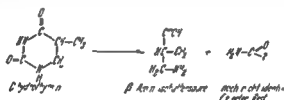


Abb. 15 Einbau verschiedener Nucleoside und Nucleotide in die Nucleinsäuren der Pflanze (nach Brown). In aus den Nucleinsäuren in 1. rten fassen sind durch Entnahme in der Mitte der Abbildung hervorgehen. Der Einbau in Ribonucleinsäuren ist von unten her, der in die Deoxyribonucleinsäuren von unten her dargestellt.

Der weitere Abbau der Barbitursäure führt bei Bacterien, unter der Wirkung der Barbiturase, zu Harnstoff und Malonsäure, der weitere Abbauweg der Methylbarbitursäure ist noch ungeklärt



Ob auch beim Säugetier der Pyrimidinabbau über die Barbitursäure verläuft ist unbestimmt, der Pyrimidinring der als Narcotica verwendeten Barbiturate wird jedenfalls vom Menschen fast nicht gespalten. Dagegen entsteht beim Menschen aus Thymin β Aminoisobuttersäure (111) FINE, FINE und HENDERSON (112) haben in Leber und Niere vieler Säugetiere die Spaltung von Dihydrothymin in β Aminobuttersäure und von Dihydrouracil in β Alanin nachgewiesen. Die Ringöffnung, die reversibel verläuft über eine β Carbamylaminosäure ($\text{HOO} \cdot \text{CHR} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$)



In den verwendeten Fermentsystemen wurden die Pyrimidine Thymin, Uracil, Cytosin und Methylcytosin nicht abgebaut. Nachdem aber nachgewiesen ist, daß Thymin in vivo β Aminoisobuttersäure ergibt, muß der Körper in der Lage sein, seine Reduktion zu Dihydrothymin zu bewerkstelligen. Dihydrouracil ist in der Rindermilz nachgewiesen (113). Die Aminopyrimidine dürften durch Deaminierung zunächst in Uracil bzw. Thymin übergehen und dann dem gleichen Abbau unterliegen.

THUDICHUM (114) hat als erster das Vorkommen von methylierten Purinen im Harn festgestellt. KRÜGER und SALOMON fanden bei Verarbeitung von 10000 l normalem Menschenharn nicht unerhebliche Mengen von 1 Methylxanthin, 7 Methylxanthin und 17 Dimethylxanthin, sowie 7 Methylguanin (115). Die Methylpurine sind ausschließlich exogener Herkunft und werden mit der Nahrung in Gestalt von Kaffee oder Tee zugeführt. Nach Untersuchungen von KRÜGER (116) kann der tierische Organismus das Trimethylxanthin Coffein über die verschiedenen Dimethylxanthine zu Monomethylxanthin abbauen, eine vollständige Demethylierung scheint nicht einzutreten. Für die Physiologie und Diätetik des Nucleinstoffwechsels ist dies von prinzipieller Wichtigkeit. Coffeinhaltige Getränke haben keine Steigerung der exogenen Harnsäurequote zur Folge.

Die Erfahrungen der *Microbiologie* über die Rolle der Nucleinsäuren sind klar. Eine Fraktion aus RNS kann in Kulturen von *Staphylococcus pyogenes* die Bildung eines Hämolysins anregen. Als Griffithsches Phänomen ist eine Umwandlung von Bakterien bekannt, die dadurch geschehen kann, daß Extrakte aus einem Stamm A dem Stamm B Eigenschaften des Stammes A verleihen können. Der aus den Extrakten isolierte Umwandlungsfaktor erwies sich als eine Deoxyribonucleinsäure (128). Die durch ihn bewirkte Transformation ist erblich.

Die *Viren* enthalten bis zu 50% Nucleinsäuren, entweder RNS oder DNS, selten wenn überhaupt beide gleichzeitig (129). Spezifisch für Viren ist das Vorkommen von Hydroxymethylcytosin (S. 518) in der DNS gewisser Phagen, die gleichen Phagen enthalten Glucose in Bindung an die Pyrimidinbase (130). Die Vermehrung der Viren ist ein wichtiges Problem, das bisher vorwiegend an Bacteriophagen, die DNS enthalten, studiert wurde (131). Danach hört in phageninfizierten Zellen die RNS-Synthese plötzlich auf, während die DNS-Synthese zunimmt (200). Bestandteile der DNS des Wirtes können in den Phagen nachgewiesen werden (201). Auch die unphysiologischen Purin- und Pyrimidinanaloga wie Azaguanin und Thiouracil werden von den Viren eingebaut (202), worauf das Virus meist zugrunde geht. Über den Abbau von Viren ist wenig bekannt. Solange die Infektion anhält, scheint ein größerer Teil der chemischen Bestandteile des Virus auf seine Nachkommenschaft überzugehen.

Pathologische Physiologie des Nucleinstoffwechsels

Über Störungen des Stoffwechsels von Nucleinsäuren, Nucleotiden oder Pyrimidinen sind keine Tatsachen von klinischer Bedeutung bekannt. Die Wirksamkeit von Vitamin B₁₂ und Folsäure bei gewissen Anämien und von Folsäureantagonisten bei Leukämien lassen aber die Vermutung zu, daß manche Krankheiten mit Störungen des Nucleinstoffwechsels einhergehen. Die engen Zusammenhänge von Nucleinstoffwechsel und Wachstum lassen außerdem eine Rolle der Nucleinsäuren in der Carcinogenese als möglich erscheinen. Diese Beziehungen sind noch weitgehend hypothetischer Art. Störungen des Stoffwechsels der Harnsäure, dem Endprodukt des Purinabbaus, sind dagegen mit Sicherheit an der Entstehung von Krankheitserscheinungen beteiligt, wie sie am eindeutigsten bei der Gicht beobachtet werden.

In der Muskulatur eines Schweines hat RUDOLF VIRCHOW Konkretionen eines

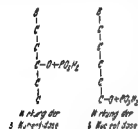
Schweines Guanin gefunden wird; während normalerweise niemals und im Schweineharn vorkommt, nicht einmal nach langer reichlicher Guaninfütterung (133). Die Guaningicht dürfte demnach eine Störung des intermediären Purinabbaus sein, da das Stoffwechselzwischenprodukt Guanin insgesamt vermehrt auftritt, im Gewebe auskristallisiert, im Harn ausgeschieden wird. Nach THAKRALSKER muß dabei in erster Linie an eine Schädigung der Deaminierung des Guanins gedacht werden.

Stoffwechsel der Harnsäure

Bei allen Gichtkranken tritt eine *Hyperurämie* = den Gichtgelenken sind Urate abgelagert und auch an anderen Stellen. Seitdem WOLLASTON im Jahre 1797 erkannt hat, steht die Harnsäure im Mittelpunkt des Gichtproblems.

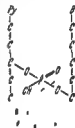
Tophi
Gicht

die verschiedenartigen Verbindungen zwischen den Bausteinen der Nucleinsäuren sind unterschiedliche Abbauewege möglich (63). Zur groben Orientierung ist die Einteilung von LEVENE aber immer noch brauchbar. Die Wirkung der Nucleinasen und Nucleotidasen kann weitgehend von einer anderen Gruppe von Fermenten übernommen werden, den *Phosphatasen*, ja man kann Nucleinasen und Nucleotidasen als substratspezifische Phosphatasen auffassen. Ganz allgemein kann man, selbst bei Phosphatasen geringerer Spezifität, noch zwischen Monoesterasen und Diesterasen unterscheiden, Fermente, die gleichzeitig Mono- und Diesteraseaktivität besitzen, sind möglicherweise Gemische. Reine *Phosphordiesterasen*, wie beispielsweise das von CORRY verwendete Enzym aus dem Gift der Klapperschlange *Crotalus adamanteus*, spalten Nucleinsäuren und andere Polynucleotide in Mononucleotide. Die *Monoesterasen*



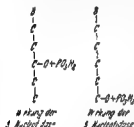
hydrolysieren Nucleotide in Nucleoside und Orthophosphat, vom endständigen Nucleotid einer Nucleinsäure trennen sie das Orthophosphat ab. Die Nucleotidasen sind demnach Phosphormonoesterasen. Es gibt hier sehr spezifische Fermente wie zum Beispiel eine 3'-Nucleotidase in der Gerste, welche lediglich auf 3' Nucleotide wirkt und eine 5' Nucleotidase im Schlangengift, die nur 5' Nucleotide spaltet. Wie bereits erwähnt, spielt die Anwendung solcher Fermente bei der Strukturaufklärung der Nucleinsäuren und ihrer Abbauprodukte eine wichtige Rolle.

Die am sorgfältigsten untersuchte Nucleinase ist die *Ribonuclease* aus dem Pankreas, die 1912 von JONES (90) entdeckt wurde. Dieses Ferment kann durch seine Stabilität gegen Erhitzen mit verdünnter Säure leicht von unspezifischeren Phosphordiesterasen unterschieden werden. Vermutlich kommt es ubiquitär vor, jedenfalls wurde eine hitzestabile Ribonuclease in vielen Organen nachgewiesen (91). KUNITZ hat das Enzym kristallisiert (92). Wichtige Beobachtungen zu seiner Spezifität stammen aus neuester Zeit (93, 94). Danach scheint es sich bei der Ribonuclease um eine Phosphorsäurediesterase zu handeln, die lediglich Ribose 3-phosphat-Ribose-Verbindungen spaltet (45) und die durch Purine in glykosidischer Bindung mit dem Ribose 3-phosphat gehemmt wird. Demgemäß spaltet Ribonuclease aus Ribonucleinsäuren Pyrimidinmononucleotide in Form der 3-Isomere ab, läßt aber Kernstücke von unterschiedlicher Größe, sogenannte „Grenz-nucleo-



Methylphosphat bildet sich in Anwesenheit von Benzylalkohol und Ribonuclease zum Teil das entsprechende Benzylphosphat. Für den Umsatz der RNS in der Zelle könnten Reaktionen dieser Art von Bedeutung sein. Ein Enzym, welches auf ribonuclease resistente Grenzpolynucleotide wirkt, kommt in der Milz vor (96). Auch dieses Ferment wirkt nicht ausschließlich abbauend, sondern hat die Fähigkeit, Austauschreaktionen

die verschiedenartigen Verbindungen zwischen den Bausteinen der Nucleinsäuren sind unterschiedliche Abbauewege möglich (63). Zur groben Orientierung ist die Einteilung von LEVENE aber immer noch brauchbar. Die Wirkung der Nucleinasen und Nucleotidasen kann weitgehend von einer anderen Gruppe von Fermenten übernommen werden, den *Phosphatasen*, ja man kann Nucleinasen und Nucleotidasen als substratspezifische Phosphatasen auffassen. Ganz allgemein kann man, selbst bei Phosphatasen geringerer Spezifität, noch zwischen Monoesterasen und Diesterasen unterscheiden. Fermente, die gleichzeitig Mono- und Diesteraseaktivität besitzen, sind möglicherweise Gemische. Reine *Phosphordiesterasen*, wie beispielsweise das von CONY verwendete Enzym aus dem Gift der Klapperschlange *Crotalus adamanteus*, spalten Nucleinsäuren und andere Polynucleotide in Mononucleotide. Die *Monoesterasen*



hydrolysieren Nucleotide in Nucleoside und Orthophosphat, vom endständigen Nucleotid einer Nucleinsäure trennen sie das Orthophosphat ab. Die Nucleotidasen sind demnach Phosphormonocesterasen. Es gibt hier sehr spezifische Fermente wie zum Beispiel eine 3' Nucleotidase in der Gerste, welche lediglich auf 3' Nucleotide wirkt und eine 5' Nucleotidase im Schlangengift, die nur 5' Nucleotide spaltet. Wie bereits erwähnt, spielt die Anwendung solcher Fermente bei der Strukturaufklärung der Nucleinsäuren und ihrer Abbauprodukte eine wichtige Rolle.

Die am sorgfältigsten untersuchte Nucleinase ist die *Ribonuclease* aus dem Pankreas, die 1912 von JONES (90) entdeckt wurde. Dieses Ferment kann durch seine Stabilität gegen Erhitzen mit verdünnter Säure leicht von unspezifischeren Phosphordiesterasen unterschieden werden. Vermutlich kommt es ubiquitär vor, jedenfalls wurde eine hitzestabile Ribonuclease in vielen Organen nachgewiesen (91). KUNITZ hat das Enzym kristallisiert (92). Wichtige Beobachtungen zu seiner Spezifität stammen aus neuester Zeit (93, 94). Danach scheint es sich bei der Ribonuclease um eine Phosphoryltransferase zu handeln, die lediglich Ribose 3-phosphat-Ribose-Verbindungen spaltet (45) und die durch Purine in glykosidischer Bindung mit dem Ribose 3-phosphat gehemmt wird. Demgemäß spaltet Ribonuclease aus Ribonucleinsäure Pyrimidinmononucleotide in Form der 3-Isomere ab, läßt aber Kernstücke von unterschiedlicher Größe, sogenannte „Grenz-nucleotide“ intakt (3). Außerdem greift das Ferment ein immunologisch aktives Polyribosephosphat aus *Haemophilus influenzae* an (95) sowie einfache Ester der Pyrimidinnucleosid-3'-phosphate. Die Ribonuclease-Wirkung verläuft über die Bildung eines cyclischen Phosphates (ähnlich der Formulierung der Hydrolyse auf Seite 526). Der erste Schritt der Reaktion, die Bildung des cyclischen Phosphates und Abspaltung des nicht mit C-3' veresterten Alkohols, ist reversibel. So entsteht aus Cytidin 2',3'-phosphat und Methanol unter der Einwirkung von Ribonuclease Cytidin-3'-methylphosphat, aus Uridin 2',3'-phosphat und Cytidin Uridylcytidin. Auf Grund der Umkehrbarkeit dieser Reaktion können die Ester der Pyrimidinnucleosid-3'-phosphate ihren Alkohol austauschen, aus ihrem Methylphosphat bildet sich in Anwesenheit von Benzylalkohol und Ribonuclease zum Teil das entsprechende Benzylphosphat. Für den Umsatz der RNS in der Zelle konnten Reaktionen dieser Art von Bedeutung sein. Ein Enzym, welches auf Ribonuclease resistente Grenzpolynucleotide wirkt, kommt in der Milz vor (96). Auch dieses Ferment wirkt nicht ausschließlich abbauend, sondern hat die Fähigkeit, Austauschreaktionen

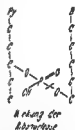


Tabelle 73 *Harnsaure und Nucleotide bei Normalen und bei Patienten mit Gicht oder Leukämie* (nach THANNHAUSER und CZONICZER) Die freien Purine bestehen fast völlig aus Harnsaure Die Nucleotide sind bei der Gicht nicht vermehrt

	a	b	c	d	e	f	g
	N aus freien Purinen (mg %)	Gesamt- purin-N (mg %)	Nucle- otid N (a-b) (mg %)	Harn- säure (mg %)	Harn- säure N (aus d) (mg %)	N aus freien Pur- inen ohne Harnsäure a-e (mg %)	Verhältnis zwischen Nu- cleotid-N und frei n Pur- inen einschli- Harnsäure (c:b)
Normale							
H P, ♂, 32 J	1,6	4,80	3,2	4,86	1,62	0	2,0
F S, ♀, 40 J	1,67	4,70	3,2	3,8	1,27	0,2	2,2
J L, ♂, 55 J	1,0	3,05	2,05	2,82	0,94	0,06	2,1
St K, ♂, 28 J	1,44	4,50	3,06	4,3	1,43	0,01	2,1
H W, ♂, 25 J	1,32	4,15	2,83	3,90	1,3	0,02	2,1
C R, ♀, 49 J	1,23	3,85	2,62	3,55	1,18	0,05	2,9
Gicht							
K H, ♂, 43 J, Tophi	2,18	4,30	2,12	6,3	2,2	0	1,0
B B, ♂, 50 J, Intervall	3,3	5,6	2,3	9,5	3,17	0,13	0,7
M H, ♂, 22 J, juvenile Gicht	3,36	5,43	2,07	9,8	3,27	0,06	0,6
M H, ♂, 32 J, mit Gicht niere	4,41	6,2	1,79	13,6	4,53	0	0,4
F M, ♂, 62 J, Bleigicht	2,7	4,76	2,06	7,9	2,63	0,07	0,8
Leukämie							
H O, ♂, 26 J, lymphat Leukämie, Röntgen	1,57	6,2	4,63	5,1	1,7	0	2,9
F H, ♂, 32 J, myel Leu- kämie, 70000 Leucoc	1,93	6,8	4,87	6,0	2,0	0	2,5
derselbe, später, 300000 Leucoc	2,25	8,40	6,15	6,4	2,13	0,12	2,7

Bei eiweißreicher Kost wird vorübergehend mehr ^{15}N in Harnsäure eingebaut, als bei eiweißarmer (141), die Bedeutung dieses Befundes ist noch unklar. Bedauerlicher Weise sind alle bis heute mitgeteilten Versuche über den Einbau von Glycin- ^{15}N nicht bis zur Beendigung der ^{15}N Ausscheidung fortgeführt.

Als *Uricolyse* bezeichnet man einen Abbau der Harnsäure, der durch die Wirkung der Uricase unter Bildung von Allantoin eingeleitet wird. In diesem eigentlichen Sinn des Wortes kommt beim Menschen im Stoffwechsel eine Uricolyse nicht zustande. Die Gewebe der Primaten enthalten keine Uricase und ein Purinabbau über das Stadium der Harnsäure hinaus kann dort nicht stattfinden. Das im Harn ausgeschiedene Allantoin stammt jedenfalls aus der Nahrung. Die Allantoinmenge im Harn ist geringer als die mit der Nahrung zugeführte (vermutlich infolge bakteriellen Allantoinabbaues), Harnsäureinjektion führt nicht zu vermehrter Allantoinausscheidung.

Nach oraler Zufuhr von Purinen wird nicht die entsprechende Menge Harnsäure ausgeschieden, Ursache dafür ist der bakterielle Purinabbau im Darm. (Von vielen Autoren werden alle harnsäurezerstörenden Reaktionen als *Uricolyse* bezeichnet, so daß im vorliegenden Falle von bakterieller Uricolyse gesprochen wird.) Die Spaltprodukte des bakteriellen Harnsäureabbaues können resorbiert, in Harnstoff umgewandelt und als solcher ausgeschieden werden.

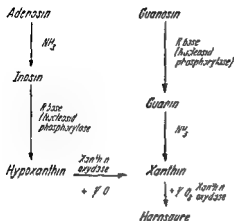


Abb 96

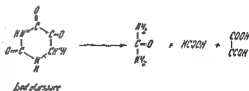
Oxidation der Purinnucleoside bei der Ratte

Der Abbau der Purine wird im Säugetierorganismus durch Deaminierungen eingeleitet (Abb 96). Eine sehr aktive Guanase deaminiert nur das Guanin zu Xanthin, nicht aber das Adenosin. Die Verhältnisse liegen anders beim Adenin, für welches anscheinend keine Deaminase vorkommt. Statt dessen enthalten viele Gewebe sowohl eine Adenosindeaminase als auch eine 5-Adenylsäuredeaminase, die Reaktionsprodukte sind Inosin bzw. Inosinsäure. Der weitere Abbau der Purine geschieht beim Menschen mit Hilfe der Xanthinoxydase, die sowohl Xanthin als auch Hypoxanthin zu Harnsäure oxydiert. Auch Adenin wird von Xanthinoxydase in geringem Maße oxydiert (104) und zwar

zum nephrotoxischen (105) 2,6-Dioxyadenin. Die Xanthinoxydase ist ein besonders interessantes Ferment. Sie ist gegen Eiweißmangel sehr empfindlich und bei Verminderung des Nahrungseiweißes geht der Gehalt der Leber an Xanthinoxydase zurück. Bei reichlichem Eiweißangebot kann sogar in Leberschnitten eine Zunahme des Fermentes festgestellt werden. Beide Befunde weisen auf einen engen Zusammenhang zwischen Eiweiß und Nucleinsäurestoffwechsel hin. Die Frage, ob Harnsäure das einzige Endprodukt des menschlichen Purinstoffwechsels ist, wurde in letzter Zeit wieder energischer bearbeitet, nachdem neuere Ergebnisse nicht ganz eindeutig waren. Diese Frage der Uricolyse beim Menschen wird weiter unten ausführlicher besprochen.

Die freien Pyrimidine werden vom Körper sehr rasch abgebaut und nur in Experimenten mit sehr hoher Pyrimidinzufuhr kann überhaupt eine Pyrimidinausscheidung nachgewiesen werden (107). Der Weg des Pyrimidinabbaues beim Menschen ist noch nicht geklärt; drei Möglichkeiten kommen in Frage. CERCEDO (108) und seine Mitarbeiter haben in Fütterungsversuchen festgestellt, daß Harnstoff und Oxalsäure die Ausscheidungsprodukte sind. Sie nehmen eine Oxydation des Pyrimidinringes zu Barbitursäure und Isodialursäure mit darauffolgender Spaltung und Oxydation in Harnstoff, Ameisensäure und Oxalsäure an.

Die Oxydation des Uracils zu Barbitursäure hat sich allerdings an Bakterien auch nachweisen lassen. Thymin wird zu 5-Methylbarbitursäure abgebaut (109, 110). Cytosin und Methylcytosin dürften nach Deaminierung ebenfalls der Oxydation unterliegen.



Urdiessigsäure

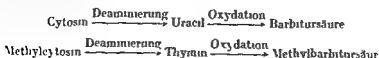


Tabelle 73 *Harnsaure und Nucleotide bei Normalen und bei Patienten mit Gicht oder Leukämie* (nach THANNHALSER UND CZOJICZER) Die freien Purine bestehen fast völlig aus Harnsaure Die Nucleotide sind bei der Gicht nicht vermehrt

	a	b	c	d	e	f	g
	N aus freien Purinen (mg %)	Gesamt- purin-N (mg %)	Nucle- otid N (a-b) (mg %)	Harn- säure (mg %)	Harn- säure N (aus d) (mg %)	N aus freien Puri- nen ohne Harnsäure N (mg %)	Verhältnis zwischen Nu- cleotiden und freien Puri- nen (eicht Harnsäure 10 a)
Normale							
H P, 3, 32 J	1,6	4,80	3,2	4,86	1,62	0	2,0
F S, 9, 40 J	1,47	4,70	3,2	3,8	1,27	0,2	2,2
J L, 3, 55 J	1,0	3,05	2,05	2,82	0,94	0,06	2,1
St K, 3, 28 J	1,44	4,50	3,06	4,3	1,43	0,01	2,1
H W, 3, 25 J	1,32	4,15	2,83	3,90	1,3	0,02	2,1
C R, 9, 49 J	1,23	3,85	2,62	3,55	1,18	0,05	2,9
Gicht							
K H, 3, 43 J, Tophi	2,18	4,30	2,12	6,3	2,2	0	1,0
B H 3, 50 J Intervall	3,3	5,6	2,3	9,5	3,17	0,13	0,7
M H, 3, 22 J, juvenile Gicht	3,36	5,43	2,07	9,8	3,27	0,06	0,6
M H, 3, 32 J mit Gicht- niere	4,41	6,2	1,79	13,6	4,53	0	0,4
F M, 3, 62 J, Bleigicht	2,7	4,76	2,06	7,9	2,63	0,07	0,8
Leukämie							
H O, 3, 26 J, Lymphat Leukämie, Röntgen	1,57	6,2	4,63	5,1	1,7	0	2,9
F H, 3, 32 J, myel Leu- kämie, 70000 Leucoc	1,93	6,8	4,87	6,0	2,0	0	2,5
derselbe, später, 300000 Leucoc	2,25	8,40	6,15	6,4	2,13	0,12	2,7

Bei eiweißreicher Kost wird vorübergehend mehr ^{15}N in Harnsäure eingebaut, als bei eiweißarmer (141), die Bedeutung dieses Befundes ist noch unklar. Bedauerlicher Weise sind alle bis heute mitgeteilten Versuche über den Einbau von Glycin ^{15}N nicht bis zur Beendigung der ^{15}N Ausscheidung fortgeführt.

Als *Uricolyse* bezeichnet man einen Abbau der Harnsäure, der durch die Wirkung der Uricase unter Bildung von Allantoin eingeleitet wird. In diesem eigentlichen Sinn des Wortes kommt beim Menschen im Stoffwechsel eine Uricolyse nicht zustande. Die Gewebe der Primaten enthalten keine Uricase und ein Purinabbau über das Stadium der Harnsäure hinaus kann dort nicht stattfinden. Das im Harn ausgeschiedene Allantoin stammt jedenfalls aus der Nahrung. Die Allantoinmenge im Harn ist geringer als die mit der Nahrung zugeführte (vermutlich infolge bakteriellen Allantoinabbaues), Harnsäureinjektion führt nicht zu vermehrter Allantoinausscheidung.

Nach oraler Zufuhr von Purinen wird nicht die entsprechende Menge Harnsäure ausgeschieden, Ursache dafür ist der bakterielle Purinabbau im Darm. (Von vielen Autoren werden alle harnsäurezerstörenden Reaktionen als *Uricolyse* bezeichnet, so daß im vorliegenden Falle von bakterieller Uricolyse gesprochen wird.) Die Spaltprodukte des bakteriellen Harnsäureabbaues können resorbiert, in Harnstoff umgewandelt und als solcher ausgeschieden werden.

Biologische Bedeutung der Nucleinsäuren

Im Leben der Zelle spielen die Nucleinsäuren eine vielfältige Rolle bei verschiedenen Phasen des normalen, aber auch des pathologischen Wachstums. Die wichtigsten Abschnitte daraus sollen im folgenden skizziert werden. Die Reaktionen der Cofermente werden allerdings nicht behandelt, sie sind in den entsprechenden Kapiteln nachzulesen (S. 89, 215, 497). Auf die Gicht bezügliche Befunde werden später besprochen.

Alle Zellen eines tierischen Organismus enthalten eine bestimmte Menge *Deoxyribonucleinsäure*, die meist das Doppelte der artspezifischen Menge in der haploiden Samenzelle ausmacht (117). Aus diesem Grund haben viele Untersuchungen die DNS als Maß für die Chromosomensubstanz verwendet, manche Autoren betrachten die DNS sogar als den genetisch wirksamen Bestandteil der Chromosomen. Jedenfalls kann in den meisten Geweben der DNS Gehalt als Maß für die Zahl der Zellkerne und damit die Zellen verwendet werden. In Geweben, deren Zellkerne zur *Polyploidie* neigen (z. B. Leber) werden Zellen beobachtet, die vermehrt DNS enthalten. Auch in diesen Zellen ist der DNS Gehalt ein ganzzahliges Vielfaches des Gehaltes der Samenzelle. Sind polyploide Zellen in einem Gewebe reichlich vorhanden, so ergeben Berechnungen der Zellzahlen aus dem DNS Gehalt zu hohe Werte. Bei der Zellteilung enthalten die Telophasen genau die halbe DNS-Menge der Prophasen, während der eigentlichen Teilung geschieht also keine DNS Synthese. Diese geschieht vielmehr zwischen der Telophase und der nächsten Prophase, also während der Interphase, dem sog. „Ruhekern“ Stadium (118, 119). Auch in Geweben, die sich rasch teilen, ist deshalb der DNS-Gehalt kein zuverlässiges Maß für die Zellzahl. Ist der artspezifische DNS Gehalt der diploiden Zelle eines Organismus bekannt, dann können die Ergebnisse chemischer Gewebsanalysen mit Hilfe des DNS Gehaltes des untersuchten Gewebes auf den Gehalt einer Zelle umgerechnet werden (120). Diese Möglichkeit sollte aber nicht unkritisch ausgenutzt werden. Bei Geweben, die aus sehr unterschiedlichen Zellarten bestehen, ist eine solche Berechnung offensichtlich sinnlos.

Vor längerer Zeit bereits wurde festgestellt, daß *Regeneration* und *Wachstum* von Geweben mit einer Vermehrung der *Ribonucleinsäure* einhergehen, in Drüsenzellen wurde ein Zusammenhang zwischen der *Secretionstätigkeit* und dem RNS Gehalt fest-

gestellt. In Geweben, die sich rasch teilen, ist der RNS Gehalt ebenfalls erhöht. In Geweben, die sich langsam teilen, ist der RNS Gehalt ebenfalls erhöht. In Geweben, die sich rasch teilen, ist der RNS Gehalt ebenfalls erhöht.

schieden beantwortet. Besonders wichtige Arbeiten über das Problem erschienen aus dem Laboratorium von HAMMARSTEN (123), der mit seinen Mitarbeitern den Eiweiß und Nucleinstoffwechsel regenerierender Gewebe (nach Vergiftung oder partieller Hepatektomie) verfolgte und dabei feststellte, daß die Synthesen beider Stoffgruppen weitgehend parallel gehen. Nicht selten wurden jedoch auch Befunde erhoben, bei denen die Gleichzeitigkeit nicht gewahrt war, und die eine oder die andere Substanz rascher gebildet wurde.

Von einigen Autoren wurden interessante Theorien über die Zusammenhänge bei der Synthese entwickelt, die wichtigste davon sieht die Nucleinsäure als eine Matrize für das aufzubauende Eiweißmolekül an (S. 399, 485). Nach den Versuchen von GALE (124) darf man vielleicht sogar annehmen, daß der Einbau bestimmter Aminosäuren durch ganz bestimmte Nucleotidkombinationen begünstigt wird (S. 401). Möglicherweise spielt auch die Ribonuclease bei diesen Vorgängen eine Rolle (125, 126, 127),

wohl durch Zufuhr von Kohlenhydrat nicht aber von Fett die normale Ausscheidung wieder in Gang gebracht werden kann (151) Ob die vorübergehende Vermehrung der Harnsaureausscheidung nach Erweißzulage zur Kost nur durch vermehrte Synthese oder auch durch eine uricosurische Wirkung der Erweiße zu erklären ist ist ungewiß

Feinere Untersuchungen der harntbereitenden Mechanismen in der Niere litten bis jetzt an methodischen Ungenauigkeiten Auf dem Boden der Filtrations Rückresorptions Theorie können die vorliegenden Daten so gedeutet werden daß aus einem Primärharn der eine der Plasmakonzentration entsprechende Menge Urate enthält 90% der Urate in den Tubuli rückresorbiert werden (152) Die Besonderheit des Dalmatiner Hundes neben Allantoin Harnsäure auszuschcheiden liegt vorwiegend darin begründet daß bei diesem Tier keine tubuläre Rückresorption von Urat stattfindet

Die normale *Harnsäureclearance* wird auf etwa $12 \text{ cm}^3/\text{min}$ geschätzt Die Angaben der Literatur weichen aber teilweise weit davon ab (Bereich $6\text{--}16 \text{ cm}^3$) dieser große Bereich ist vermutlich die Folge von methodischen Unterschieden und Ungenauigkeiten und von individuellen Differenzen Bei Gichtpatienten ohne Nierenschaden ist die *Harnsäureclearance* bei der üblichen Bestimmungsmethode (morgens bei leichter Wasserdiurese) normal (S 559) BROCHNER MORTENSEN (153) findet daß Harnsäure eine echte Schwellensubstanz ist und die Schwelle bei einer Serumkonzentration von $4\text{--}5 \text{ mg}\%$ liegt Die Clearance soll nach diesem Autor mit ansteigender Uratkonzentration im Serum ebenfalls ansteigen (Abb 107a S 560) Da diese wichtigen Ergebnisse mit einer enzymatischen Methode nachgeprüft sind sollten jedoch keine weiterreichenden Schlüsse daran geknüpft werden

Aus dem Befund normaler *Harnsäureclearance* bei Gicht ist der Schluß auf normale renale Harnsäureausscheidung gezogen worden Demgegenüber betont THANNHATSEN (154) daß die Konzentration der Harnsäure im Urin der von ihm beobachteten Gichtkranken selten $50 \text{ mg}\%$ überstiegen und die Konzentrationsleistung der Niere immer weniger als das 15fache betragen habe Für die Zeit direkt nach einem Anfall trifft diese Feststellung aber nicht zu daher eine *Harnsäureflut* beobachtet werden kann Darüberhinaus teilen LOFFLER und KOLLER mit daß sie in allen von sieben genau untersuchten Fällen maximale Harnsäurekonzentrationen über $80 \text{ mg}\%$ (meist $100 \text{ mg}\%$) beobachtet hatten (Harnharnsäure Serumharnsäure $< 30:1$) Bei der Besprechung der Pathogenese der Gicht (S 557) müssen diese Fragen ausführlicher erörtert werden Bei Nierenkranken leidet die Harnsäureausscheidung sehr spät so daß Harnsäurebestimmungen im Plasma kein guter Maßstab der Nierenfunktion sind

In vivo dialysieren die Urate aus der Blutbahn in alle extracellulären Flüssigkeitsräume wo ihre Konzentration der Konzentration im Plasmawasser entspricht So gleicht beispielsweise die Harnsäurekonzentration in Gelenk oder Pleurapunktionen der Konzentration im Plasma In die Zellen scheint Urat dagegen in der Regel nicht einzudringen lediglich die Erythrocyten bilden eine Ausnahme Setzt man die Summe aus der gesamten extracellulären Flüssigkeit und dem Wasser in den Erythrocyten gleich 25% des Körpervolumens so läßt sich der Uratgehalt des Körpers einer 70 kg schweren normalen Person Plasmaharnsäure $5 \text{ mg}\%$ abschätzen auf $70 \cdot \frac{25}{100} = 17.5$ $\approx 900 \text{ mg}$ Dieser Wert steht in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen von Arbeiten mit ^{15}N Harnsäure aus denen der *Harnsäurepool* auf 1000 mg berechnet wird Bei Patienten mit Hyperuricämie erhöht sich die im extracellulären Körperwasser gelöste Gesamtharnsäure proportional der Konzentration der Plasmaharnsäure Die Isotopenversuche ergeben entsprechende Erhöhungen des Harnsäurepools

Alteren Untersuchungen über den Harnsäurestoffwechsel wohnt ein gewisses Maß an methodisch bedingter Ungenauigkeit inne. Die exakte quantitative Bestimmung der Harnsäure ist eines der schwierigen Probleme der klinischen Chemie. Die alten Methoden beruhen auf der Reduktion von Phosphorwolframsäure zu einem blauen Farbstoff (colorimetrische Methode von O. FOLIN (134)) oder von Ferricyanid (titrimetrische Methode von BROCHNER MORTENSEN (135)). Sie sind nicht sehr genau, da bei der Entfernung von Eiweiß wechselnde Mengen Harnsäure vom Niederschlag festgehalten werden und nicht sehr spezifisch, weil Harn und Blut weitere Substanzen enthalten, die mit den zum Nachweis verwendeten Stoffen reagieren. Die Spezifität kann durch die Isolierung der Harnsäure mittels einer Silberfällung vor ihrer colorimetrischen Bestimmung verbessert werden. Eine weitere Erhöhung der Spezifität besteht im enzymatischen Abbau der Harnsäure durch Uricase in einem Teil der Probe und Berechnung des Harnsäuregehaltes aus der Differenz der Farbtintensitäten zwischen je einem Ansatz mit und ohne Uricase (136). Auch diese Methoden berücksichtigen den Harnsäureverlust durch die Eiweiß fällung nicht. Bei der enzymatischen Methode von PRAETORIUS (137) wird die Fällung umgangen und Uricase dem verdünnten Serum direkt zugesetzt. Die Abnahme der Extinktion von ultraviolettem Licht bei 292.5μ entspricht der Menge der Harnsäure im Ansatz. Diese Methode dürfte die genaueste sein, doch setzt sie sehr reine Uricasepräparate voraus.

Die Folin'sche Methode gibt Normalwerte von 2,5—5 mg%, die von BROCHNER MORTENSEN 4,6—8,8 mg%. Die Werte der Methode von PRAETORIUS liegen dazwischen. Ein Vergleich der Methoden (138) hat gezeigt, daß keine Korrelation zwischen den mit ihnen erzielten Ergebnissen besteht. Die alten Methoden geben also nur ungeheure Auskunft über die tatsächliche Harnsäurekonzentration. Die Größe der Fehler in Serum und Harn ist verschieden. Eine Berechnung der Harnsäureclearance aus Ergebnissen der alten Methoden wäre also selbst dann noch ungenau, wenn die (noch unbewiesene) Annahme mancher Autoren richtig sein sollte, daß die mitbestimmten Nicht-Urate die gleiche Clearance wie Harnsäure haben.

Eine Zufuhr von Harnsäure kommt im allgemeinen, da Harnsäure kein Nahrungsbestandteil ist, nicht in Frage. Wenn man dennoch von *exogener Harnsäure* spricht, so bezeichnet man damit die, welche der Körper durch Deaminierung und Oxydation von *Nahrungspurinen* bildet. Es ist schon frühzeitig festgestellt worden, daß nur etwa die Hälfte der gesamten Nahrungspurine als Harnsäure ausgeschieden werden. Von der zweiten Hälfte kann ein kleiner Teil im Kot festgestellt werden, das meiste wird durch die Bakterien des Darmes abgebaut (103).

Harnsäure, die nicht aus den Purinen der Nahrung stammt, wird als *endogene Harnsäure* bezeichnet. Nachdem Purine im Körper nicht in freier Form sondern als Bestandteile von Nucleinsäuren und stoffwechselaktiven Nucleotiden vorkommen, kann die endogene Harnsäure als Maß für die Erneuerung dieser Substanzen angesehen werden. Der Normale scheidet im Harn täglich zwischen 100 mg und 300 mg

ren Urins, Bildung eines konzentrierten Urins. Alle mit ständig (oder zeitweise) vermehrter Harnsaurekonzentration im Urin einhergehenden Krankheiten stehen in Gefahr der Ausfällung von Uraten aus ihrer übersättigten Lösung, wodurch es zu Bildung von Harnsäuresteinen kommen kann. Bereits SYDENHAM wies auf das gemeinsame Vorkommen von Gicht und Harnsäuresteinen hin; auch bei Leukämien oder Polycythämie können, besonders nach Röntgen- oder Chemotherapie, Harnsäuresteine gebildet werden. Besteht die Tendenz zur Ausfällung von Uraten im Harn, so ist Harnverdünnung das zweckmäßigste Gegenmittel. Alkalinisierung ist ebenfalls wichtig. Die Gefahr, durch einen Überschuß an Kation die Löslichkeit der Urate zu senken, wird geringer, wenn zur Alkalinisierung zeitweise Lithiumcarbonat verwendet wird, da Lithiumurat besonders löslich ist und ein viertes Urat, das neben den drei physiologischen Formen in Lösung geht, gebildet wird. In der Regel werden die mit der Alkalidarreichung verbundenen Gefahren überschätzt. Bei der Chemotherapie von Leukämien kann es zu Anurien kommen, die wahrscheinlich durch intratubuläre Harnsaureausfällung bedingt sind. Rasche Alkalinisierung, teilweise intravenös, soll die Diurese schnell wieder in Gang bringen.

Gicht

Historisches

Das Wort „Gicht“ lautet spätalthochdeutsch gegiht(e) und gehört zum Zeitwort gehen, sagen. Es war der Sammelausdruck für plötzlich auftretende Krankheiten, die man früher auf Behexung durch Besprechung zurückführte und noch in der Luther

Bedeutung In

en, abgeleitet,

hundertis ver

steht man im deutschen Sprachgebrauch unter Gicht die *Arthritis urica*. Die älteren Krankheitsnamen sind griechischen Ursprungs, „Podagra“, „Chiragra“, „Tollere nodosam nescit medicina podagram“ hat Ovid gesagt. Paracelsus verwandelte den Ausdruck Zipperlein

Anscheinend wußten bereits die Ägypter und Araber um die Gicht, wenn auch nicht mit Sicherheit festzustellen ist, ob die Gicht von chronischen Arthritiden unterschieden wurde. Es wird behauptet, daß die puritanisch lebenden Ägypter von der richtigen Gicht nahezu frei waren. In den griechischen und römischen medizinischen Schriften tritt bereits die Ansicht hervor, daß einfach lebende Völker keine Gicht haben, so daß Griechen und Römer zu Zeiten ihres Aufstieges von der Krankheit verschont waren, während die Gicht zu Zeiten des Verfalles bei Überhandnehmen ausschweifender Lebensweise eine Begleiterscheinung der Dekadenz des Volkes sei. So wird von SENECA behauptet, daß sogar Frauen, die sonst von der Gicht relativ verschont blieben, in stärkerem Maße von der gichtischen Krankheit befallen wurden. Es wurde auch schon damals beobachtet, daß in Zeiten der Not die Erkrankungen an Gicht nahe zu verschwanden, eine Erfahrung, welche die moderne Erfahrung zweier Weltkriege vollauf bestätigt. Bemerkenswert ist die Angabe, daß in Indien bei den vegetarisch lebenden Hindus die Gicht unbekannt, hingegen bei den fleischliebenden Persern unter den gleichen klimatischen Bedingungen nicht allzu selten ist. Das klassische Land der Gicht war früher England mit seiner überwiegenden Fleischkost. In neuerer Zeit wurde dort, gleichzeitig mit einem Rückgang des Fleischkonsums, die Gicht

Bei einem Viertel der Patienten mit primärer Gicht und zwar in Fällen, in denen auch die endogene Uratquote wesentlich erhöht war, wurde ein besonders rascher Einbau von Glycin ^{15}N in Harnsäure beobachtet (Abb 98). Die kurze Dauer des Inter-

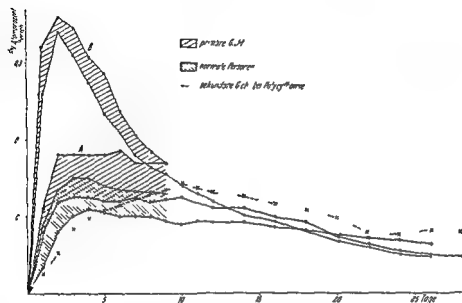


Abb 98 Die Harnausscheidung von ^{15}N markierter Harnsäure nach oraler Zufuhr von ^{15}N markiertem Glycin bei Normalen und bei Patienten mit primärer und sekundärer Gicht. Δ Verhältnisse bei Gichtpatienten mit endogener Harnsäure im Normalbereich Δ bei Gichtpatienten mit vermehrter endogener Harnsäure

valles nach dem die ^{15}N Harnsäure vermehrt ausgeschieden wird legt die Vermutung nahe daß das umgesetzte I_u in einer kurzlebigen Fraktion angehört hat, dafür kommen die Adenylsäure der Cofermente des Energiestoffwechsels die Purine von Ribonucleinsäuren und die freien Nucleotide einschließlich der Inosinsäure in Frage. Eine Entscheidung ist aber noch nicht möglich.

Patienten mit Gicht bei Polycythämie oder myeloischer Metaplasie zeigen immer eine Vermehrung der endogenen Harnsäure, jedoch erreicht nach Gabe von ^{15}N Glycin die ^{15}N Harnsäure ihr Maximum im Harn erst nach vielen Tagen. ORSKOY konnte 1939 durch Beobachtung bei der Reticulocytenkrise zu Beginn der Behandlung Perniziosakrankter demonstrieren daß vermehrter Abbau von Erythroblastenkernen zu vermehrter Harnsäureausscheidung führt. THANNHAUSER (145) hat zusammen mit CZOWICZEK schon 1920 gezeigt daß bei den Leukämiefällen mit vermehrter Harnsäure im Plasma auch die Nucleotide vermehrt sind (Tab 73). Diese Befunde erklären die vermehrte ^{15}N Harnsäureausscheidung bei Polycythämie dadurch daß hier Purine aus der DNS an der Vermehrung der endogenen Harnsäure teilhaben. Das späte Auftreten des Ausscheidungsmaximums ist ein Ausdruck für den langsamen Umsatz der cellularen DNS.

dann sind sie um die Knorpelzellen herum gruppiert. Im weiteren Verlauf der Gicht kommt es zu Ablagerung von Urat in der gelenknahen Knochensubstanz, die dadurch zerstört wird, und in den subchondralen Markräumen (Abb 109a und b, S. 571, 572).

Die Ablagerung von Harnsäure an der Gelenkinnenfläche ist nicht auf den Knorpel beschränkt, sondern betrifft in gleicher Weise die Gewebe der Gelenkkapsel. Ähnlich wie das Vordringen der Uratablagerungen in die tiefen Knorpelschichten erfolgt auch hier ein Vordringen in die periartikulären Gewebe. Daneben kommt es zu Uratablagerungen in Sehnen und Sehnenscheiden, meist in Gelenknähe.

Am häufigsten finden sich die Knochentophi in der Nachbarschaft der Prädisloktionsstellen des Gichtanfalles. So zerstören sie oft die Grundgelenke der großen Zehe oder des Daumens. Sie werden allgemein in den peripheren Gelenken häufiger gefunden als in den proximalen, wenngleich auch hier Uratablagerungen vorkommen. Gichtanfälle mit Befall der Wirbelsäule sind sehr selten.

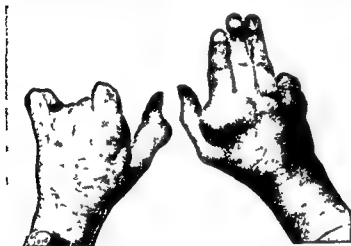


Abb 99 Tophi an den sehr deformierten Händen eines 60jährigen Gichtkranken

(Gicht seit dem 30. Lebensjahr Vater litt ebenfalls an Gicht). An der linken Hand sind die Grundgelenke der mittleren drei Finger und das Interphalangealgelenk des Daumens besonders deutlich befallen. An der rechten Hand die Grundgelenke des zweiten bis fünften Fingers.

Auch äußerlich zeigt sich die Entwicklung eines Gelenktophus (Abb 99). Die Haut wird nach einigen Anfällen dünn und ein oder mehrere gelblich-weiße, bis zu erbsengroße Knötchen mochen darunter



dieser ständig secernierenden Tophusfistel führt zu Sekundärinfektion zum Gichtgeschwür (Abb 100)

Abb 100 Gichtgeschwür an einem Finger eines Gichtkranken

Am rechten Rand der ulcerierten Stelle ist ein Körnchen Harnsäure im Eingang einer Fistel zu erkennen. (Die Veränderungen der intakten Haut sind durch einen feuchten Verband hervorgerufen.)

Nach *intravenöser* Zufuhr von Harnsäure Purinen oder Purinnucleosiden fanden manche Autoren eine ausgewogene Harnsäurebilanz das heißt eine über die Werte der Kontrollperiode hinausgehende Harnsäuremehrausscheidung die der Purinzufuhr entsprach. Andere fanden nur 70–85% der zugeführten Harnsäure wieder und schlossen daraus auf eine intermediäre Uricolyse. Bei genauerer Betrachtung sind diese älteren Versuche weder in der einen noch in der anderen Richtung beweisend da die Methodik meist unzureichend war und die Ergebnisse zu weit streuen. Bilanzversuche mit Isotopen werden von ihren Autoren verschieden beurteilt. STETTEN und seine Mitarbeiter (146) sowie TALBOTT (147) glauben daß beim Menschen 20–30% der Harnsäure nicht als solche ausgeschieden sondern weiter abgebaut werden während GEREN BENDICH BODANSKY und BROWN (148) der Ansicht sind daß der größte Teil injizierter Harnsäure innerhalb weniger Tage im Harn wieder erscheint. Die Deutung der genannten Versuche beruht jedoch auf Berechnungen deren Voraussetzungen nicht unbedingt sicher sein müssen.

Eine gewisse Klärung dieser Frage gelang WYNGAARDEN und STETTEN (149) die nach Injektion von ^{14}N markierter Harnsäure etwa 20% des Stickstoffisotops im ausgeschiedenen Harnstoff wiederfanden. Dies beweist daß beim Menschen ein Harnsäureabbau auch dann stattfinden kann wenn die Harnsäurezufuhr parenteral geschieht. Nachdem die normale Harnsäureausscheidung durch Magensaft und Galle (30–50 mg täglich (106)) bei Erhöhung der Harnsäure im Plasma ansteigt (150) und in dem beschriebenen Versuch eine Erhöhung der Plasmaharnsäure auf mehr als das Doppelte festgestellt wurde darf eine vermehrte enterale Uricolyse angenommen werden. (Die Autoren glauben daß sie eine bakterielle Uricolyse ausschließen dürfen weil auch nach Gabe von Sulfonamiden und vollkommener Bacteriostase im Stuhl der Harnsäureabbau anhielt ob die Bacteriostase im unteren Colon und Rectum auch Bacteriostase in höhergelegenen Darmabschnitten bedeutet scheint jedoch zum mindesten zweifelhaft.) Als andere mögliche harnsäurezerstörende Mechanismen werden Autooxydation in alkalischen Körpersäften (Darm) und Nebenreaktionen gewisser Fermente (Katalase Peroxydase Cytochrome) gegenwärtig diskutiert.

Die Intermediärprodukte des Harnsäureabbaues im Menschen sind noch nicht identifiziert die Uricolyse im engeren Sinn das heißt die Oxydation von Urat durch Uricase kommt beim Menschen wie erwähnt nicht in Frage. Auch die Abhängigkeit der Größe des Harnsäureabbaues von der Plasmakonzentration ist noch zu prüfen da bei den Injektionsversuchen mit ^{14}N Harnsäure vorübergehend starke Konzentrationserhöhungen beobachtet wurden. Bei normaler Plasmaharnsäurekonzentration wird wahrscheinlich nur ein geringer Teil der im Körper gebildeten Harnsäure abgebaut. Erhöhung der Plasmaharnsäure mag zu vermehrtem Abbau führen.

Für die Harnsäureausscheidung kommen der Harn und die Secretionen des Magendarmkanals in Frage. Die durch Magensaft und Galle ausgeschiedene Harnsäure (normalerweise täglich 30–50 mg) verfällt vermuthlich der bakteriellen Uricolyse ob eine Rückresorption in Frage kommt ist ungewiß. Der Stuhl soll jedenfalls keine meßbaren Mengen Harnsäure enthalten. Durch Schweiß und Hautabschülfungen findet keine Harnsäureausscheidung statt.

Unter Zugrundelegung der endogenen Uratquote beträgt die Harnsäureausscheidung im Harn mindestens 70–90% der gesamten. Kommt exogene Harnsäure hinzu wird der Anteil im Harn noch größer. Kohlenhydratzufuhr beschleunigt die Harnsäureausscheidung. Fette haben die umgekehrte Wirkung. Auch längerdauernde Nahrungskarenz führt zu Harnsäureretention möglicherweise infolge der Ketose da



Abb 103 *Histologisches Bild eines Knotchens des Falles der Abbildung 101*
starke Anhaufung von Rundzellen, dazwischen Riesenzellen, die aufgefasertes, zum größten Teil nekrotisches kollagenes Gewebe umgeben



Abb 104 *Heberdensche Knotchen*
(Aus LOFFLER KOLLER, Handbuch der Inneren Medizin, 4. Auflage)

Nach SCHÖNHEIMER ist der Stoffwechselpool einer Substanz ihre Menge im Körper, in den Pool fließt ständig neu gebildete Substanz nach, aus dem Pool heraus geht die Substanz neue Reaktionen ein oder wird ausgeschieden. Die Größe des Pools wird durch die Gabe kleiner Mengen markierter Substanz gemessen — je stärker deren Verdünnung durch nicht markierte Substanz desto größer der Pool. Für die Entwicklung der Isotopentechnik in der Biochemie war der Poolbegriff von Bedeutung, in der Praxis hat sich allerdings rasch gezeigt, daß er für jeden Einzelfall modifiziert werden muß. So auch bei der Gicht, wo der Uratpool bei Berücksichtigung der Tophi offensichtlich viel größer ist (viele Gramm) als der durch Isotopen bestimmte (etwa zwei Gramm). Hier half man sich durch die Einführung des Begriffes des mischbaren (miscible) Pool, worunter die Harnsäuremenge im Körper verstanden wird, die sich mit injizierter Substanz mischt. Diesem Begriff kommt keine Bedeutung zu über die simple Feststellung hinaus, daß die Menge des gelösten Urats bei der Gicht erhöht ist, eine Feststellung, die auch ohne Isotopen getroffen wurde.

Von großem biologischem Interesse ist die Löslichkeit der Harnsäure und der Urate in den Körperflüssigkeiten. Für die Löslichkeit im Plasma ist bestimmend, daß die Harnsäure bei pH 7,4 nur zu einem Prozent als freie Säure, dagegen zu neunundneunzig Prozent als primäres Urat vorliegt. Die Löslichkeit dieses Natriumurats hängt von seinem Löslichkeitsprodukt und der Natriumkonzentration im Plasma ab. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren berechnet sich die Löslichkeit von Natriumurat im Plasma zu 6,4 mg% Harnsäure (155) in hinreichender Übereinstimmung mit der Messung von GUDZERT (156), der 8,3 mg% lösen konnte. Die physiologischerweise im Plasma vorkommende Uratmenge kann also ohne weiteres in echter Lösung sein. Widersprechende ältere Versuche wurden statt mit Urat mit freier Harnsäure gemacht und sind deshalb bedeutungslos. Die Argumente für die Existenz einer „gebundenen“ Harnsäure sind ungenügend. Untersucht man frisches Serum in entsprechenden Versuchen, so zeigt sich, daß die gesamte Uratmenge abdiszieren kann.

Die Verhältnisse im Harn liegen komplizierter. Harnsäure Salze haben die Fähigkeit übersättigte Lösungen von vielfacher Konzentration der echten Lösung zu bilden, der als Salz vorliegende Anteil der Gesamtharnsäure zeigt dementsprechend eine geringere Tendenz auszufallen als die freie Säure. Nach der für eine Säure geltenden Dissoziationsgleichung $\log \frac{\text{Salz}}{\text{Säure}} = \text{pH} - \text{pK}$, wobei pK eine Konstante darstellt, nimmt der Anteil der Urate an der Gesamtharnsäure mit steigendem pH zu. Nachdem die Ausfällung von Harnsäure vor allem durch die Konzentration der freien Säure bedingt ist, folgt, daß um so mehr Gesamtharnsäure in Lösung geht, je mehr da von als Urat vorliegt, je höher also das pH. Lost man freie Harnsäure in Puffern von verschiedenem pH, so bilden sich auch tatsächlich übersättigte Uratlösungen, deren Konzentrationen mit zunehmendem pH ansteigen.

Der frische Harn stellt meist eine übersättigte Uratlösung dar, in der das Verhältnis von Harnsäure zu Urat durch das pH bestimmt wird. Aus dieser Lösung fällt in Stunden bis Tagen Urat wieder aus (155). Die ausgefallenen Urate sind Mischungen der Kalium-, Ammonium- und Natriumsalze.

Die Ausfällung von Urat im frischen Harn und die Steinbildung sind von den beschriebenen Gesetzmäßigkeiten beherrscht, so daß die Annahme besonderer Schutzkolloide, die LICHTWITZ vertrat, unnötig ist. Meistens kann die Bildung von Uratconcrementen in den ableitenden Harnwegen durch einen oder mehrere der folgenden Mechanismen erklärt werden: vermehrte Harnsäureausscheidung, Bildung eines sau-

Wie kommt es dazu?

Wie führt die Harnsaureretention zu den gichtischen Manifestationen?

Wie ist der anfangs anfallsweise Verlauf der Krankheit zu erklären?

Eine quantitative Betrachtung der Harnsaureretention ergibt folgendes: Der Gesamtharns uregehalt eines normalen Mannes beträgt etwa 1g, bei Patienten mit eindeutiger Gicht wurden Poolgrößen von 2–31 g errechnet, die zusätzliche Harnsaureretention beträgt demnach 1–30 g. Genügend Daten über die Dauer des Zustandskommens der Uratablagerungen gibt es nicht. Auf Grund der verschiedenen Altersverteilung von familiärer Hyperuricämie (S. 569) und echter Gicht sowie auf Grund des langen gichtfreien Intervalls nach Abschluß von Hungerperioden in einer Volkszählung dürfte es sich wenigstens um Jahre handeln. Erfolgt die Retention von 30 g Harnsaure in fünf Jahren, so beträgt die durchschnittliche tägliche Retention $\frac{30\text{g}}{5 \cdot 365}$

— 16,5 mg täglich. Dies sind bei purinfreier Ernährung höchstens 10% der endogenen Uratquote. Selbst eine massive Gicht kann also die Folge einer minimalen Harnsaureüberflutungsgelegenheit in der Harnsaurebilanz sein, die mit unseren Methoden nicht faßbar sein muß. Berücksichtigt man weiter die normale Fähigkeit der Niere auf stärkere Vermehrungen der Purineinnahmen (Synthese oder Zufuhr) durch Mehraufnahme auszugleichen, so wird die Genese der Gicht noch merkwürdiger.

Auf der Einnahmeseite der Harnsaurebilanz stehen die Bildung von Harnsaure aus im Körper synthetisierten Purinnucleotiden (endogene Uratquote) und die Bildung von Harnsaure aus Purinen in der Nahrung (exogene Uratquote). Auf der Ausgaben Seite finden sich Harnsaureabbau und Harnsaureausscheidung.

Die Bestimmung der endogenen Uratquote durch purinfreie Kost ist bei der Gicht nicht zulässig, da ein Teil der ausgeschiedenen Harnsaure aus Tophi stammen kann. Versuche über den Einbau von ^{15}N -Glycin in Harnsaure haben nur in einem Viertel der bis jetzt untersuchten Fälle eine vermehrte Uratbildung aus Glycin ergeben (S. 547). Darüber hinaus hat THANNHAUSER (145) gezeigt, daß die eigentlichen Vorläufer der Harnsaurebildung beim Menschen die Nucleotide im Serum Gichtkranker in normalen Mengen vorkommen (Tab. 73, S. 548), während sie bei der Hyperuricämie von Leukämiekranken vermehrt sind. Auch dies spricht zunächst dafür, daß die Purinsynthese bei vielen Gichtkranken normal verläuft, eine Erhöhung der endogenen Uratquote also nicht die Ursache der Gicht ist. Es gibt aber auch Gichtkranker,

die einen eigenen Weg der Stickstoffausscheidung haben. Dies ist eine reine Hypothese, andere Hypothesen sind ebenso wahrscheinlich (und ebenso unbeweisbar), z. B. die Annahme vermehrter Inosinsynthese, die Annahme eines vermehrten Umsatzes der Purine in den Cofermenten usw. Vermutlich kommt selbst bei den Gichtfällen mit erhöhter endogener Uratquote die vermehrte Harnsaurebildung nur als zusätzlicher pathogenetischer Faktor in Frage, da bei Krankheiten mit vermehrtem Zellumsatz, die in der Regel ebenfalls eine deutliche Vermehrung der endogenen Uratquote zeigen, Gicht nur selten auftritt. Erst bei massiver Nahrung, die bei den uricotelischen Vögeln nur durch sehr eiweißreiche Nahrung hervorgerufen kann, kann die Erhöhung der endogenen Uratquote als alleinige Ursache der Gicht (Vogelgicht) angesehen werden.

Nach SCHÖNHEIMER ist der Stoffwechselfool einer Substanz ihre Menge im Körper in den Pool fließt ständig neu gebildete Substanz nach aus dem Pool heraus geht die Substanz neue Reaktionen ein oder wird ausgeschieden. Die Größe des Pools wird durch die Gabe kleiner Mengen markierter Substanz gemessen — je stärker deren Verdünnung durch nicht markierte Substanz desto größer der Pool. Für die Entwicklung der Isotopentechnik in der Biochemie war der Poolbegriff von Bedeutung in der Praxis hat sich allerdings rasch gezeigt daß er für jeden Einzelfall modifiziert werden muß. So auch bei der Gicht wo der Uratpool bei Berücksichtigung der Tophi offensichtlich viel größer ist (viele Gramm) als der durch Isotopen bestimmte (etwa zwei Gramm). Hier half man sich durch die Einführung des Begriffes des mischbaren (miscible) Pool worunter die Harnsäuremenge im Körper verstanden wird die sich mit injizierter Substanz mischt. Diesem Begriff kommt keine Bedeutung zu über die simple Feststellung hinaus daß die Menge des gelösten Urats bei der Gicht erhöht ist eine Feststellung die auch ohne Isotopen getroffen wurde.

Von großem biologischem Interesse ist die Löslichkeit der Harnsäure und der Urate in den Körperflüssigkeiten. Für die Löslichkeit im Plasma ist bestimmend daß die Harnsäure bei pH 7.4 nur zu einem Prozent als freie Säure dagegen zu neunundneunzig Prozent als primäres Urat vorliegt. Die Löslichkeit dieses Natriumurats hängt von seinem Löslichkeitsprodukt und der Natriumkonzentration im Plasma ab. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren berechnet sich die Löslichkeit von Natriumurat im Plasma zu 6.4 mg% Harnsäure (155) in hinreichender Übereinstimmung mit der Messung von GUDZENT (156) der 8.3 mg% lösen konnte. Die physiologischerweise im Plasma vorkommende Uratmenge kann also ohne weiteres in echter Lösung sein. Widersprechende ältere Versuche wurden statt mit Urat mit freier Harnsäure gemacht und sind deshalb bedeutungslos. Die Argumente für die Existenz einer gebundenen Harnsäure sind ungenugend. Untersucht man frisches Serum in entsprechenden Versuchen so zeigt sich daß die gesamte Uratmenge abdialysieren kann.

Die Verhältnisse im Harn liegen komplizierter. Harnsäure Salze haben die Fähigkeit übersättigte Lösungen von vielfacher Konzentration der echten Lösung zu bilden. Der als Salz vorliegende Anteil der Gesamtharnsäure zeigt dementsprechend eine geringere Tendenz auszufallen als die freie Säure. Nach der für eine Säure geltenden Dissoziationsgleichung $\log \frac{\text{Salt}}{\text{Säure}} = \text{pH} - \text{pK}$ wobei pK eine Konstante darstellt nimmt der Anteil der Urate an der Gesamtharnsäure mit steigendem pH zu. Nachdem die Ausfällung von Harnsäure vor allem durch die Konzentration der freien Säure bedingt ist folgt daß um so mehr Gesamtharnsäure in Lösung geht je mehr davon als Urat vorliegt je höher also das pH. Lost man freie Harnsäure in Puffern von verschiedenen pH so bilden sich auch tatsächlich übersättigte Uratlösungen deren Konzentrationen mit zunehmendem pH ansteigen.

Der frische Harn stellt meist eine übersättigte Uratlösung dar in der das Verhältnis von Harnsäure zu Urat durch das pH bestimmt wird. Aus dieser Lösung fällt in Stunden bis Tagen Urat wieder aus (155). Die ausgefallenen Urate sind Mischungen der Kalium, Ammonium und Natriumsalze.

Die Ausfällung von Urat im frischen Harn und die Steinbildung sind von den beschriebenen Gesetzmäßigkeiten beherrscht so daß die Annahme besonderer Schutzkolloide die Lichtwitz vertrat unnötig ist. Meistens kann die Bildung von Urat concrementen in den ableitenden Harnwegen durch einen oder mehrere der folgenden Mechanismen erklärt werden vermehrte Harnsäureausscheidung Bildung eines sauren

der Testsubstanz, $U \cdot V$. Tatsächlich ist auch bei der Verwendung von C_{\max} keine Aussage über eine eventuelle Harnsäureretention zu erwarten. Unter der Annahme, daß eine tägliche Harnsäureretention von 50 mg durch Mehrbildung bei normaler Ausscheidung zustande kommt, sei

$$U \cdot V = P \cdot C_1$$

Unter der gegenteiligen Annahme, daß die Harnsäureretention durch verminderte Ausscheidung zustande kommt, ist

$$U \cdot V - 50 \text{ mg} = P \cdot C_2$$

Setzt man $U \cdot V = 500 \text{ mg}$, dann ist C_2 etwa 10% kleiner als C_1 . Angesichts einer normalen Clearance von 6–16 cm³ Plasma pro Minute kann diese Abweichung als nicht nachweisbar angesehen werden.

Diese grundsätzliche Kritik an den vielzitierten Clearanceuntersuchungen bei Gicht enthält nicht die Annahme, daß die Clearance während des ganzen Tages konstant sei. So hat BRÖCHNER-MORTENSEN beim Normalen, nicht aber beim Gichtkranken, nach Harnsäurebelastungen eine Zunahme der Clearance festgestellt (allerdings mit alter Methodik) (Abb. 107) und LOFFLER und KOLLER haben einen Anstieg der Clearance nach dem Gichtanfall beobachtet.

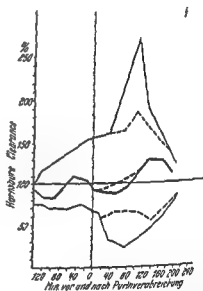
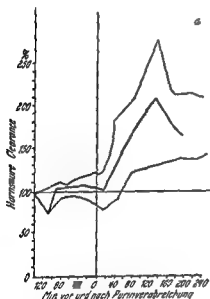


Abb. 108

Liniensystem ist

Durch die gleichzeitige Anwendung mehrerer Nierenfunktionsproben ist es möglich

Liniensystem ist

seltener Heute ist die Gicht in den USA im Zunehmen (157) während sie in Europa selten geworden ist Infolge des neuerworbenen Wohlstandes wird sie vermutlich auch hierzulande wieder vermehrt auftreten

Im Wandel der Zeiten haben sich die Ansichten über die Entstehung der Gicht außerordentlich geändert In den ältesten Zeiten der griechischen Medizin glaubte man daß das Gehirn dem secretorische Eigenschaften zugeschrieben wurden, das giftige Gift in den Körper abgebe Die spätere humoralpathologische Ansicht der Griechen sah in der Gicht eine Krankheit die durch eine falsche Zusammensetzung der Körperflüssigkeit verursacht sein sollte die Vollerei wurde für das Zustandekommen der Hysterie angeschuldigt Die gichtischen Zustände wurden sehr gut beobachtet und auch die Erblichkeit der Krankheit von CAELIUS AURELIANUS bereits beschrieben Im Mittelalter hat sich PARACELSUS mit der Gicht beschäftigt besonders mit dem Tartarus dessen schleimig zähig Wesen voll erdiger Salze wie hollisches Feuer brennt BOERHAAVE hielt die Gicht für eine ansteckende Krankheit, während seine Schüler VAN SWIETEN und DE HAEN meinten daß eine Dyspepsie die Ursache der fehlerhaften Safftemischung sei

Die wirklichen Fortschritte in der Kenntnis der Gicht beginnen im Jahre 1683 mit der ersten genauen klinischen Beschreibung im Tractatus de podagra et hydropse durch THOMAS SYDENHAM (1624—1689) der selbst lange an der Krankheit litt Einen weiteren neuen Gesichtspunkt brachte der schottische Arzt WILLIAM CULLEN (1710—1790) der als erster die Bedeutung der Konstitution lehrte, außerdem auch bereits annahm daß die in den Gichtknoten vorhandene Substanz nicht die Ursache sondern die Folge der Gicht sei The gout was the outcome of a peculiar bodily conformation Beinahe gleichzeitig entdeckte in Strahund SCHÉELE in Harnsteinen die Harnsäure (1776) und nur zwanzig Jahre später konnte WOLLASTON (1797) nachweisen daß die gichtischen Ablagerungen größtenteils aus Harnsäure bestehen Damit war die Beziehung zwischen Harnsäure und Gicht erkannt Es verdient auch

Andererseits war auch damals bereits der Weg von der prinzipiellen Anerkennung bis zur Anwendung in pathogenetischen Überlegungen weit und so konnte sich auch die Beziehung zwischen Harnsäure und Gicht nicht durchsetzen Der bedeutende Anatom HENLE sah noch 1817 in den Harnsäureablagerungen etwas mehr Zufälliges Die endgültige Klärung brachte A B GARRON (1858) der 1848 den Nachweis der vermehrten Harnsäure im Blute von Gichtkranken führte und darauf eine folgerichtige Theorie der Krankheit aufbaute Von diesem Forscher stammen auch weitere pathologische Untersuchungen selbst die Wirkung des Cholechins hat er bereits untersucht

Pathologische Anatomie der Gicht

Der *Gelenkthophus* die macroskopisch sichtbare Ablagerung von Natriumurat bildet sich meist erst nachdem mehrere Gichtanfälle über ein Gelenk hinweggezogen sind Anatomisch zeigt sich an der Knorpeloberfläche ein weißer Überzug von Urat, der sich im microscopischen Schnitt in das Knorpelinnere fortsetzt Merkwürdigerweise ist unterhalb des auf der Gelenkfläche abgelagerten Kristallüberzuges eine dünne Schicht zu beobachten die nahezu kristallfrei ist um dann in eine weitere Schicht überzugehen in der sich die Kristallnadeln ganz dicht absetzen Von hier aus strahlen die Uratablagerungen in die Umgebung aus Reichen diese Ablagerungen in die Tiefe

hoher Konzentration ist sie unvermeidbar. So kommt der Tophus zustande. Sinkt die Uratkonzentration unter die Löslichkeitsgrenze, so gehen vorher ausgefallene Urate wieder in Lösung. Dieser Vorgang verläuft jedoch sehr langsam, wie die Beobachtungen bei energischer harnsäuretreibender Therapie zeigen, bei der die Blutharnsäurewerte sich normalisieren können, auch wenn noch Tophi bestehen. (Ergebnisse der Klinik nach denen in seltenen Fällen auch bei Kranken mit normaler Plasmaharnsäure Gichtanfälle vorkommen sollen, bedürfen der Nachprüfung mit neuen Harnsäurebestimmungsmethoden.)

Zur Erklärung der *Prädilektion der Tophi für Knorpelgewebe* hat THANNHAUSER die Vorstellung entwickelt, daß in den Gewebsspalten des Knorpels die Circulation der interstitiellen Flüssigkeit mangelhaft ist und dadurch die Urate besonders leicht abgelagert werden können. Aus dem gleichen Grund dürfte dort die Wiederauflösung ausgefallener Urate bei Senkung des Blutspiegels unter die Löslichkeitsgrenze nur langsam vonstatten gehen. Die Tatsache, daß die Tophusbildung auch an anderen Stellen vorkommt, an denen durch die Bauart des Gewebes (Sehnen, Sehnencheiden usw.) oder die Art der Beanspruchung (Schleimbeutel, periartikuläre Subcutis usw.) der interstitielle Saftstrom langsam läuft, spricht für diese Auffassung. Eine zusätzliche *histochemische Prädisposition der kollagen- und mucopolysaccharidreichen Gewebe zur Uratablagerung bei Hyperuricämie* ist möglich. Die extracellulären Räume der besser durchbluteten Bindegewebe werden nur in sehr seltenen schweren Fällen von der Uratausfällung betroffen. Intracelluläre Uratablagerungen kommen nicht vor.

Die Prädisposition der Gelenkknorpel für die Uratausfällung ist keine Besonderheit der primären Gicht, sondern besteht allgemein. So kann auch die Hyperuricämie in den Spätstadien der Niereninsuffizienz oder bei vermehrtem Zellumsatz (Polycythämie) dort zu *Veränderungen* der *Hyperuricämie* anderer *Veränderungen* halb unwahrscheinlich.

Die *Pathogenese des Gichtanfalles* kann noch nicht vollständig erklärt werden. Dem ersten Anfall geht wahrscheinlich bereits eine symptomlose Hyperuricämie voraus. Der erste Anfall tritt gewöhnlich plötzlich auf. Nach einigen Tagen verschwinden die Symptome wieder völlig. Es ist nicht bekannt, welche chemischen oder histologischen Veränderungen während des latenten Vorstadiums im Gelenk vor sich gehen. Es ist

aus Lymphocyten und Plasmazellen. Ähnliche Veränderungen, daneben auch konglomerate in vielkernigen Riesenzellen ergaben andere Fälle von Anfallsgicht (160). Die kritische Betrachtung der auslösenden Momente des Gichtanfalles (Tab. 74) ergibt, daß sie eine vorübergehende Erhöhung der Plasmaharnsäure mit sich bringen können, von einigen Autoren wird sogar angegeben, daß sie kurz vor einem Anfall den Anstieg der Harnsäure beobachten konnten. Dadurch kommt es zu vermehrter Harnsäureablagerung im Gewebe. Überschreitet dieser Vorgang eine gewisse Geschwindigkeit, so kommt es zu einer akuten Arthritis und Periarthritis, d. h. zum Anfall. Von ihm wird zuerst das Gelenk mit der raschesten Ablagerung betroffen. Im Gegensatz zu dieser Erklärung der Anfallsgenese haben GUTMAN und YU die Ansicht geäußert, daß nicht die Harnsäure, sondern einer ihrer *gefäßaktiven Vorläufer* für den Gichtanfall verantwortlich ist. THANNHAUSER hält den Anfall für eine lokale Überempfindlich-

Die Finschmelzung von Knorpelsubstanz durch den Tophus führt zu geschwulstartigen Aufreibungen Subluxationen vollständigem Verkümmern einzelner Fingerglieder so daß die Gicht-hand und der Gichtfuß grotesk aussehen können Die früher als charakteristisch für die Gicht angenommene Seehundflossenstellung der Finger die auf kapsulären Veränderungen der Phalangealgelenke beruht ist für die Arthritis urica nicht pathognomonisch



Abb 101 *Rheumatismus nodosus* Gelenkveränderungen die sich bei einer 34-jährigen Frau ohne Fieberschübe entwickelten Röntgenologisch keine Knochenveränderungen

Mit dem gichtischen Tophus können rheumatische Knoten im periartikulären Gewebe und auch in der Muskulatur verwechselt werden Die Prädilektionsstellen dieser rheumatoiden Knoten (*Rheumatismus nodosus*) sind die Unterseite des Ellenbogens und der Handrücken (Abb 101 102) Sie fühlen sich wie ein Gichtknoten körnig und hart an ihr Substrat ist aber nicht die Ablagerung von Harnsäure sondern eine Nekrose das aufgefaserter kollagenen Gewebes mit starker proliferativer Zellermehrung die wallartig die fibrose Nekrose umgibt (Abb 103) Knotchenartige Verdickungen an den Endphalangen die besonders häufig bei Frauen im Klimakterium auftreten sind als gichtige Tophi gedeutet worden Diese Knoten welche zuerst Heberden beschrieben hat haben mit der Arthritis urica nichts zu tun (Abb 104) Die Heberdenschen Knoten können ohne andere arthritische Zeichen auftreten sie

kommen aber meist zugleich mit chronischer degenerativer Arthritis vor Bei der *Calcinosis universalis* findet man ebenfalls Knoten die mit Gichtknoten verwechselt werden können Aus ihnen können sich weißliche Massen entleeren Die mikroskopische Untersuchung zeigt aber keine Uratnadeln sondern amorphe Calciumsalze die sich in Salzsäure lösen und von Oxalsäure wieder gefüllt werden Häufig werden die Sehnenknoten die aus Xanthomzellen in fibromatösem Gewebe bestehen und die ein Teilsymptom der familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose (SCG) sind mit Gichtknoten verwechselt Serumuntersuchungen auf Gesamtcholesterin und Harnsäure weisen auf die richtige Diagnose



Abb 102 *Rheumatismus nodosus* Ähnliche Entwicklung keine Knochenveränderungen nur Zeichen periartikulärer und kapsulärer Prozesse

Als Stigma der Gicht gilt der *Ohrtophus* eine kleine weißliche Perle Gichtperle, die meist am Helix der

nagend, bald druckend und einschnurend. Der leidende Teil ist so empfindlich, daß er weder das Gewicht der Bettucher noch die Erschütterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen kann. Die Nacht ist peinlich, schlaflos und höchst unruhig. Das Herumwerfen des Körpers hält ebenso an wie der Schmerz in den leidenden Teilen, der Kranke versucht vergebens, durch Lageveränderungen der Glieder und des ganzen Körpers eine Nachlassen des Schmerzes zu erreichen, dies Nachlassen erfolgt erst am Morgen des nächsten Tages, denn soviel Zeit ist erforderlich zu der mäßigen Digestion der *Materia peccans*. Der Kranke fühlt plötzlich eine leichte Remission, die er irrtümlich der letzten Lageveränderung zuschreibt, darauf folgt eine milde Transpiration und Schlaf. Beim Erwachen haben die Schmerzen nachgelassen, aber das leidende Gelenk ist geschwollen, während zunächst die nichtbare Geschwulst ihren Sitz nur in den Venen um das Gelenk gehabt hatte. Wenn die Erzeugung der Gichtstoffe reichlich ist, dauert der Schmerz am nächsten Tag wohl auch die nächsten zwei Tage an, exacerbirt gegen Abend und remittiert gegen Morgen. SYDENHAM fährt fort: „Einige Tage später schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise. Der Schmerz in dem zweitbefallenen Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen. Je heftiger der Schmerz in dem einen, desto vollkommener der Nachlaß in dem anderen. Zuweilen ist am ersten Krankheitstag die *Materia peccans* so reichlich, daß der eine Fuß zu ihrer Ausscheidung nicht ausreicht, die Krankheit befallt dann beide Füße mit gleicher Heftigkeit, doch gewöhnlich einen nach dem anderen. Nachdem sie beide Füße befallen hat, werden die Anfälle sowohl hinsichtlich ihrer Eintrittszeit als ihrer Dauer unregelmäßig, eines nur ist konstant die Exacerbation der Schmerzen gegen Abend und ihre Remission gegen Morgen. Nun bildet eine Reihe von leichteren Anfällen einen wahren Gichtanfall, der lang oder kurz ist, je nach dem Alter des Kranken. Daß ein Anfall von zwei- bis dreimonatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei, ist ein Irrtum, er ist eher eine Reihe von leichteren Anfällen, von diesen ist jeder spätere milder als der vorhergehende, so daß die *Materia peccans* allmählich ausgeschieden wird und Genesung erfolgt. Bei starken Konstitutionen, die noch weniger Anfälle bestanden haben, dauert ein Anfall nicht länger als 14 Tage, bei vorgeschrittenem Alter und geschwächter Konstitution kann er zwei Monate währen. Im hohen Alter und bei Konstitutionen, welche durch frühere Gichtanfälle sehr heruntergekommen sind, kann die Krankheit bis tief in den Sommer hinein anhalten. In den ersten 14 Tagen ist der Harn stark gefärbt, enthält viel Gries und liefert ein rotes Sediment. Seine Menge beträgt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Getränke. Während dieser Zeit ist der Unterkuß verstopft. Mangel an Appetit, allgemeines Frösteln gegen Abend, Mudigkeit und Wehegefühl in den leidenden Teilen sind ständige Begleiter des Anfalles. Wenn der Anfall schwindet, juckt der Fuß besonders zwischen den Zehen unerträglich, und die Haut des Fußes schuppt sich ab. Kraft und Appetit kehren zurück und zwar im geraden Verhältnis zur Heftigkeit der letzten Anfälle. In demselben Verhältnis wird die Frist bis zum nächsten Anfall länger oder kurzer sein. Wenn der Anfall heftig war, wird der nächste Anfall nicht eher als zu derselben Zeit im nächsten Jahre erscheinen.“

Soweit SYDENHAM. Der akute Anfall muß sich nicht immer durch Vorboten ankündigen. Er kann auch plötzlich aus heiterem Himmel einsetzen. So beschreibt THANNHAUSER den Fall eines 43 Jahre alten athletischen Patienten, der nie krank gewesen war. Im Anschluß an ein großes Zechgelage fährt er nachts im Auto ohne jedes körperliche Unbehagen ab, verspürt während der Fahrt plötzlich einen bohren den Schmerz in der großen Zehe, der sich bis zur Unerträglichkeit steigert, vor allem bei Erschütterungen des Autos. Auch LICHTWITZ (165) vertritt den gleichen Stand



Abb 105 Gichtperlen am Helix und in helix



Abb 106 Multiple Harnsäureablagerungen in der Ohrmuschel

Ohrmuschel tritt aber auch an anderen Stellen der Ohrmuschel auftreten kann (Abb 105 106). Alle Tophi am Ohr sind auf ihrer Unterlage verschieblich und können dadurch von Mißbildungen des Ohrknorpels unterschieden werden. Ein Ohrtophus kann ohne Gefahr der Infektion zu diagnostischen Zwecken geöffnet werden. Die entleerte breiige Masse zeigt unter dem Mikroskop ein Gewirr von feinen buschelartig angeordneten Nadeln. Die Murexidprobe bestätigt, daß diese farblosen Nadeln aus Natriumurat bestehen. In den frühen Phasen der Krankheit ist der Tophus am Ohr selten. Es wurden aber Fälle beobachtet, in denen die Bildung subcutaner Tophi der manifesten Gicht um Jahre vorausgegangen ist.

Häufig treten Tophi in den Schleimbeuteln von Ellbogen, Knie und Achillessehne auf. In späteren Stadien sind subcutane Uratablagerungen an Fingern und Zehen in und um die betroffenen Gelenke zu finden. In sehr bösartig verlaufenden Fällen greift die Tophusbildung auf andere Gewebe über, auch dabei werden grundsatzreiche Gewebe bevorzugt. Beschrieben sind Tophi in den Knorpeln der Nase, der Augenlider, der Gehörknöchel, des Kehlkopfes und der Epiglottis, in den Corpora cavernosa, dem Praeputium penis, der Cornea und den Scleren selbst, in Atheromen der Aorta, in Herzklappen und Myocard und in den Wänden der Bronchien, werden sie beobachtet. Endlich kann wie SYDENHAM vermerkte, der ganze Körper in einen Tophus verwandelt werden. Gelegentlich wird von einem durchgebrochenen Gelenktophus ausgehend, das gesamte periartikuläre Gewebe einschließlich der Muskulatur so von Harnsäure durchsetzt, daß Amputationen notwendig werden.

Pathogenese der Gicht

Die Ablagerung von kristallinem harnsäurem Natrium in bestimmten Geweben ist das Kennzeichen der Gicht. Bei allen Kranken tritt früher oder später eine Hyperurämie auf. In den Gichtgelenken sind Urate abgelagert und auch an anderen Stellen des Körpers entstehen Tophi. Ausgangspunkt der pathophysiologischen Diskussion ist also die Feststellung, daß der Gesamtharnsäuregehalt des Körpers bei manifester Gicht erhöht, die Harnsäurebilanz also positiv ist.

Im Höhepunkt des Anfalles besteht *Fieber* bis zu 39° mit gleichzeitiger mäßiger Leucocytose, manchmal kommt es auch nur zu subfebrilen Temperaturen. Die *Senkungsreaktion* ist meist erhöht, aber nicht so hoch wie bei der rheumatischen Arthritis, das *Weltmannband* ist verkürzt, andere Serumlabilitätsproben sind gelegentlich positiv. Der *Harnsauregehalt des Blutes* ist während des Anfalles fast immer hoch. Verschiedentlich wird angegeben, daß unmittelbar vor dem Anfall die Blutharnsäure ansteigt. Die Harnsaurekonzentration im Harn kann selbst im hochkonzentrierten Fieberharn niedrig sein.

Die *Dauer des akuten Gichtanfalles* ist ganz unbestimmt. Gewöhnlich sagt man, der Anfall dauere nur einige Tage. Dies ist nur bedingt richtig. Die akuten klinischen Erscheinungen gehen zwar in der Mehrzahl der Fälle nach einigen Tagen vollständig zurück, die schmerzhafteste Entzündung kann jedoch länger bestehen und in wiederholten Exacerbationen fortdauern, bis eine zweckmäßige Therapie den Anfall beendet.

Außer an Gelenken, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln sollen anfallsweise gichtische Entzündungen auch als *Episkleritis* oder *Periphlebitis* vorkommen, jedoch nur gleichzeitig mit einem Gelenkanfall.

Chronische Gicht

HEINRICH BRUGSCH unterscheidet vier Stadien der Gicht, nämlich die asymptomatische Gichtanlage, den akuten Gichtanfall, die interkritische Gicht und die polyartikuläre, chronische Gicht (157). Im ersten Stadium, d. h. vor dem ersten Anfall, ist die Plasmaharnsäure vermutlich schon vermehrt (*familiäre Hyperuricämie* (S. 569)). Die *interkritische Gicht* ist das symptomlose Intervall zwischen den Anfällen. Die Länge dieses Intervalls nimmt von Anfall zu Anfall ab, und allmählich beginnt die chronische Gicht, mit zunächst noch deutlichen Anfällen, die Intervalle sind jedoch nicht mehr symptomfrei, und die Gelenkveränderungen schreiten fort. Am Ende dieses Stadiums beherrscht die chronische Arthritis das Bild, während die Anfälle keine wesentliche Rolle mehr spielen. Diese Phase ist verhältnismäßig schmerzarm, zeigt dagegen die größten Gelenkveränderungen. Die Krankheit schreitet nicht immer bis zur chronischen Phase fort. In manchen Fällen wiederholen sich die Gichtanfälle, oft mit jahrelangen Pausen, ohne daß es zur Erkrankung anderer Gelenke kommt, sichtbare Veränderungen brauchen hierbei nicht einmal am Großzehengelenk aufzutreten. Die uniloculare Form, das Podagra, verläuft harmlos.

Zieht die Gicht auch die übrigen Gelenke in Mitlerdenschaft, dann können vor allem nach fortgeschrittenem Verlauf, die klinischen Erscheinungen dem chronischen Gelenkrheumatismus ähneln, eine Tatsache, die differentialdiagnostisch oft vergessen wird. „Gout, a forgotten disease“ (PRATT). Bei Gicht wie bei Gelenkrheumatismus verlaufen die einzelnen Schübe mit Schmerzen, Entzündungen und subfebrilen Temperaturen, doch geht bei der chronischen Gicht den einzelnen Schüben meist die Tophusbildung parallel, während bei Gelenkrheumatismus subcutane Knotenbildungen nur selten vorkommen. Die sichtbare Tophusbildung kann aber auch

Anfall die Ursache sein muß. Hier steht dann das Bild der *deformierende Gicht*.

Der Einfluß der Nahrung auf den Harnsäureumsatz wird verschieden beurteilt. Befunde von GUTMAN und YU (1959) zeigen, daß in beinahe allen Fällen mit Hyperuricämie durch eine purinarmer, fettarmer und mäßig eiweißhaltige (50—45 g) Kost eine Senkung des Serumuratspiegels zu erreichen ist und zwar im Mittel um 1,2 mg% in einzelnen Fällen um mehr als 3 mg%. Die Bedeutung der Zufuhr von Purinen für das Zustandekommen gichtischer Ablagerungen wird dementsprechend von den meisten Autoren anerkannt und der therapeutische Erfolg purinarmer Ernährung bei Gicht scheint diesen Zusammenhang zu beweisen. Bei manchen Kranken entsteht aber die Gicht, obwohl nie vermehrt Purine aufgenommen wurden; es gibt sogar Vegetarier mit Gicht. Nur selten kann durch purinfreie Kost ein normaler Serumuratspiegel erreicht werden. Diese Beobachtungen sprechen gegen die causale Bedeutung exogener Harnsäure für die Genese der Gicht. Es gibt aber, wie im Abschnitt über die Klinik näher ausgeführt wird, wenig Zweifel darüber, daß in vielen Fällen die Krankheit sich nur bei Wohlbeleibtheit äußert und bei Abmagerung bessert; diese Fälle, deren Krankheitsmanifestationen davon abhängen, ob die Kost purinreich ist, zeigen, daß die Vermehrung der exogenen Harnsäure einen zusätzlichen pathogenetischen Faktor darstellen kann.

Ein Harnsäureabbau, dessen Umfang die Harnsäurebilanz wesentlich beeinflussen könnte, kann beim Menschen nicht nachgewiesen werden (S. 548). Selbst eine Aufhebung des geringen Harnsäureabbaues würde die Harnsäureretention nicht erklären. Manche Autoren nehmen bei Gicht sogar eine Vermehrung des Harnsäureabbaues an.

Für das Gichtproblem kann die Harnsäureausscheidung im Magendarmkanal vernachlässigt werden. Dagegen spielen Fragen der Ausscheidung im Harn eine entscheidende Rolle.

Als Maß für die Fähigkeit der Niere, eine Substanz auszuschcheiden, wird heute gewöhnlich die Clearance dieser Substanz angesehen. Die Werte der Harnsäureclearance weichen bei der Gicht nicht von den normalen ab, wie viele Autoren gezeigt haben (siehe LOFFLER und KOLLEN). Selbst bei fortgeschrittener Gicht mit beginnender Niereninsuffizienz, wenn andere Funktionen (Insulin- und Kreatininclearance, Phenolphthaleinausscheidung) bereits eindeutig gestört sind, kann die Harnsäureclearance noch normal sein. Man hat daraus den Schluß gezogen, daß eine Störung der Harnsäureausscheidung bei der Gicht nicht vorliegt. Dieser Schluß ist unzulässig.

Das Konzept der Clearance ist rein algebraisch folgendermaßen abgeleitet: Ist V das Harnvolumen in einer Zeiteinheit, U die Konzentration einer bestimmten Substanz im Harn und P die Konzentration derselben Substanz im Plasma, dann ist $U \cdot V = P \cdot C$, wobei C zunächst das Plasmavolumen angibt, in welchem die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Menge der Substanz $U \cdot V$ bei der Plasmakonzentration P enthalten ist. Die Gleichung sagt nichts darüber aus, ob die Substanz bei der Harnbereitung dem Plasmavolumen C entnommen wurde oder ob ein größeres Volumen nur teilweise von der Substanz befreit wurde. Die gewöhnlich gebrauchte Definition der Clearance nach der C angibt, wieviel cm³ Plasma in der Zeiteinheit durch die Niere völlig von der Substanz befreit werden; berücksichtigt diese Einschränkung nicht. In der Klinik ist die Clearance vor allem als Nierenfunktionsproblema gebräuchlich. Hier wird neben der eigentlichen Clearance (auch als C_{max} bezeichnet $C_{max} = \frac{U \cdot V}{P}$)

die Standardclearance $C_s = \frac{U \cdot V}{P}$ verwendet. Diese Größe ist für Fragen der Bilanz offensichtlich unbrauchbar, denn sie enthält nicht die ausgeschiedene Menge

dieser Krankheit zu arteriosklerotischen Prozessen gedeutet werden, die sich an den Nieren als Nephrosklerose manifestiert. Die Uratablagerungen und Pyelonephritiden entstehen sekundär.

EBSTEIN (171) berichtete von Kranken, bei denen während des Lebens keine Gichtanfälle aufgetreten waren, die aber bei der Sektion schwerste Nierenveränderungen mit Uratablagerungen aufwiesen. Er nannte diese Fälle „primäre Nierengicht“. Es handelt sich aber um Uratablagerungen im durch nephritische Prozesse schwer geschädigten Gewebe. Mit der primären konstitutionellen Gicht hat dies nichts zu tun.

Der Zusammenhang zwischen *Nephrolithiasis* und *Gicht* war schon den ältesten Ärzten bekannt. ERASMUS VON ROTTERDAM schrieb an THOMAS MORTS: „Du hast Nierensteine und ich die Gicht, wir haben zwei Schwestern geheiratet.“ Als später in den Gichtknoten und in den Harnconcrementen die gleiche Substanz, Harnsaure, gefunden wurde, schien die Beziehung beider Krankheiten gesichert. Auch GARROD sah ätiologisch keine Verschiedenheit in den Uratablagerungen der ableitenden Harnwege und sonstiger Körperstellen, desgleichen TROUSSEAU. Diese Auffassung führte zur Aufstellung eines zusammenfassenden Krankheitsbildes der „harnsauren Diathese“, unter der man Gicht und Steinbildung verstand. Wenngleich die Bildung von Uratsteinen bei Gicht nicht selten vorkommt, vor allem wohl bei Patienten mit vermehrter exogener oder endogener Uratquote, so wird doch jeder der beiden Prozesse häufiger allein beobachtet, und in vielen Fällen von Uratsteinen kann nicht der geringste Hinweis auf Gicht gefunden werden. Deshalb ist der Begriff der „harnsauren Diathese“ abzulehnen. Gelegentlich werden bei Gicht auch Oxalatsteine beobachtet. Ob die früher oft beobachtete, gichtische Prethitis und Cystitis die Ursache der Steinbildung darstellt, ist zweifelhaft. Uratsteine geben kaum einen Röntgenschaten und können auf Grund dieser Eigenschaft oft schon *in situ* als solche erkannt werden. Als Therapie kommen neben der allgemein urologischen leichte Alkalinisierung und reichliche Wasserzufuhr in Frage.

Unter der Sammelbezeichnung „*Arthritismus*“ wurde die Gicht mit gewissen Arten von Ekzem, *Poriasis*, Hypertonie, Migräne und Asthma bronchiale zusammengefaßt. Auch LICHTWITZ bezeichnet, ohne das Wort *Arthritismus* zu gebrauchen, die Gicht als Teil einer „Anfallsdiathese“, die er in Anlehnung an WIDAL als allergisch ansah. Von einigen Autoren (172) wird diese Ansicht heute noch festgehalten, die klinische Erfahrung spricht dagegen. Gewisse Symptomkomplexe werden in der

- keine Be-
die Harn-
den häufi-
en Krank-
t bestärkt

werden. Ein ätiologischer Zusammenhang der Gicht mit Erkrankungen der Bindehaut, der Retina oder des Sehnerven ist mit Ausnahme der bereits erwähnten Episkleritis abzulehnen. Zusammenhänge mit dem Nervensystem, besonders auch die „gichtische Neuralgie“, werden heute von den meisten Autoren nicht mehr anerkannt.

UMBER (173) berichtet, daß er bei fünfzehn von 278 Gichtkranken gleichzeitig Diabetes feststellte. Die Gründe für dieses Zusammentreffen sind unklar. Mehrmals wurde die Auslösung eines tödlichen diabetischen Comas durch einen Gichtanfall beobachtet. Die Kombination der Gicht mit Fettsucht ist häufig, da reichliche Nahrungszufuhr in vielen Fällen die Voraussetzung zum Manifestwerden der Gicht ist.

die bei Gicht erhöhte Plasmaharnsäure eine Folge vermehrter Uratresorption sei, wegen der Variationsbreite der normalen Rückresorptionsrate nicht experimentell prüfbar ist (Der Dalmatiner Hund kann Harnsäure nicht rückresorbieren. Hätten die Primaten im Zug der Entwicklung nicht nur die Uricase, sondern auch die Fähigkeit zur Harnsäurerückresorption verloren, so gäbe es keine menschliche Gicht, der Harnsäurespiegel betrüge nämlich nur 0,32 mg% (64).) BROCHNER MORTENSEN legt weitere Daten dahin aus, daß Harnsäure eine Schwellensubstanz ist, deren Ausscheidungsschwelle bei einem Serumspiegel von 4—5 mg% liegt, das ist bei der von ihm verwendeten Methode etwas mehr als die Hälfte des normalen Gehaltes. Berücksichtigt man, daß es Gichtfälle mit normaler Purinsynthese und Fälle mit normaler Purinzufuhr gibt, eine Erhöhung der endogenen oder exogenen Harnsäurequote also nicht die Ursache der Gicht sein kann, so bilden die bis jetzt durchgeführten nierephysiologischen Untersuchungen, wie er ortet, kein Gegenargument.

In der letzten Zeit sind mehrere Krankheiten beschrieben worden, denen hereditäre Störungen der Tubulusfunktion zugrunde liegen. Hier dürfte auch die Gichtanlage, die familiäre Hyperuricämie, die erblich ist, einzureihen sein. In der Regel kommt es, solange die Harnsäurebildung niedrig ist, nur selten zur manifesten Gicht, nimmt die Uratsynthese zu, so wird Harnsäure retiniert, und wenn eine hinreichende Menge im Körper abgelagert ist, treten die Symptome der Gicht auf. Dabei ist es prinzipiell gleichgültig, ob die vermehrt gebildete Harnsäure aus den Purinen der Nahrung, aus vermehrtem Kernzerfall bei vermehrter Blutbildung oder aus den noch unerforschten, in den erwähnten Isotopenversuchen festgestellten Stoffwechselorganen stammen.

Um eine zuverlässig *renale Hyperuricämie* handelt es sich bei den Spätstadien der Niereninsuffizienz. Zwar bleibt die Harnsäureclearance bei allen Arten von Niereninsuffizienzen häufiger normal als die Ausscheidung anderer stickstoffhaltiger, harnpflichtiger Substanzen, sinkt die Clearance aber so kommt es rasch zu Harnsäureretention. HOLBROOK und HASKINS (162) fanden in einer Serie von 87 Nephritisfällen in 30% eine Harnsäurevermehrung, verglichen mit einer Vermehrung des Blutharnstoffes in 86%. Zu manifester sekundärer Gicht führt die chronische Niereninsuffizienz selbst bei Harnsäureretention nur selten, wenn auch von verschiedenen Autoren in 20—50% aller Schrumpfnieren Uratablagerungen in den Gelenken gelegentlich auch in der Niere selber, gefunden wurden (163).

Die Zunahme der Harnsäure im Körper äußert sich zunächst in einem Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blut. Die Harnsäurekonzentration im Blut steigt, bis eine bestimmte Höhe, die nach GUDZERT bei 8,3 mg% liegt (S. 551), so ist die Lösung mit Urat übersättigt. Das gleiche gilt für die extracelluläre Flüssigkeit, durch Besonderheiten der chemischen Zusammensetzung mag die Löslichkeit in der interstitiellen Flüssigkeit mancher Gewebe niedriger liegen.

Während man im allgemeinen annehmen darf, daß übersättigte Lösungen von Harnsäure im Blut auf Grund der hohen Eiweißkonzentration stabil bleiben, ist es wahrscheinlich, daß die Urate im Interstitium nach Überschreiten der Löslichkeitsgrenze ausfallen. Die Ausfällung mag eine gewisse Zeit dauern, bei andauernder

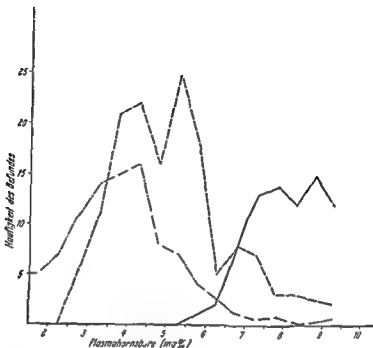


Abb 108 Die Höhe der Plasmaharnsäure bei Gichtpatienten —, Veränderungen von Gichtpatienten — — — und einer allgemeinen Krankenhausbelegschaft — — — mit Ausschluß der Niereninsuffizienzen. In der allgemeinen Krankenhausbelegschaft fanden sich unter 927 Analysen 34 mit Werten über 6,5 mg% (nach IRVING). Davon betrafen 16 cardial Dekompensierte, 8 maligne Tumoren oder Leukämien, 4 Anämien, 2 Pneumonien, 1 Diabetes, bei 3 weiteren Patienten waren die Harnsäurewerte nur gering erhöht (weniger als 6,8 mg%) und später normal. Abszisse: Plasmaharnsäure in mg%. Ordinate: Zahl der Fälle. Das Häufigkeitspolygon für die allgemeine Krankenhausbelegschaft ist auf ein Zehntel seiner Höhe reduziert. (Nach Daten von STRECHER.)

Existenz einer sekundären Gicht überhaupt in Abrede und sieht das Zusammentreffen einer Nierenkrankheit mit Anfallsgicht, sofern die Niereninsuffizienz nicht gichtischer Natur ist, für zufällig an.

Noch seltener als die Gicht bei Niereninsuffizienz ist die von THANNHAUSEN ebenfalls der sekundären Gicht zugerechnete Gicht bei *Bleivergiftung*. Gehauft beobachtet wurde die Bleigicht bei der sogenannten „Devonshire colic“, bei der die Bleivergiftung durch den Genuß von in Bleigefäßen vergorenem Apfelwein zustande kam. GARNOD gibt an, daß unter seinen 51 Gichtkranken 16 Maler und Bleiarbeiter waren. Heute ist die Bleigicht so selten, daß sie in den deutschen gewerbehygienischen Merkblättern nicht mehr erwähnt wird. Die Zusammenhänge sind deshalb wohl kaum mehr zu klären. Eine durch den Plumbismus hervorgerufene Nierenschädigung kommt als Ursache in Frage. Vielleicht spielt das Blei lediglich eine auslösende Rolle, wie ja auch Quecksilber (Salyrgan) Gichtanfälle auslösen kann.

Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der Gicht ist einfach, wenn subcutane Tophi (S. 554, 555) und röntgenmanifeste Knochenveränderungen bestehen. Auch beim klassischen Befall der Großzehe (Podagra) wird die Diagnose gewöhnlich leicht gestellt. Tophi sind in der Regel aber Späterscheinungen und das Podagra kommt nur in etwa 70% der Fälle vor.

Tabelle 74 Auslösende Mechanismen für den Gichtanfall

-
- a) Vermehrte Purinzufuhr
Festessen Schlammereien Feiertage Kongresse Jagd und Fischtouren
- b) Verminderte Harnsaureausscheidung
Ketogene Kostformen (Fettmahlzeiten) Milchsäure Benzoesäure Phenyllessigsäure (HENCH)
- c) Vermehrte Uratbildung
Zellzerfall oder Zellmauserung Transfusionen Pneumonie im Lösungsstadium Röntgenbehandlung von Leukämien und Carcinomen Anämien während der Regeneration (parallel der Reticulocytenzahl Wirkung von Leberextrakt) Operationsnachperiode
- d) Vermehrte Uratbildung durch den Adrenalin oder ACTH Mechanismus
Infekte Operationen seelische Belastung ungewohnte körperliche Anstrengung Traumen außerdem einige Punkte unter a)
- e) Auslösender Mechanismus unbekannt
Salyrgan (Bindung von SH Gruppen?) Ergotamin Thiamin Insulin Decholin Alkohol (Anderung der Purinresorption?)
-

keitsreaktion bei der die Harnsäure aber auch andere exogene Stoffe (aus der Nahrung besonders auch Alkohol) oder lokales Trauma eine auslösende Rolle spielen

Das Abklingen des unbehandelten Anfalles entspricht mehr oder weniger dem jeder Arthritis Begünstigt wird es durch die während des Anfalles meist freiwillig reduzierte Purinzufuhr und eine Harnsaureflut d. h. eine Mehrausscheidung von Harnsäure im Gefolge des Anfalles Die Harnsaureflut dürfte auch dafür verantwortlich sein daß der Anfall in den meisten Fällen nicht auf andere Gelenke übergeht

Die Begriffe Uratostechie Harnsauradiathese Abartung des Mesenchyms mangelnder Kolloidschutz Gicht als allergisches Geschehen, Gicht als Manifestation des Arthritismus Gicht als Teil einer Anfalladiathese haben in alten Gichtkonzepten eine Rolle gespielt Sie sollten nicht mehr gebraucht werden da sie weder denkbare noch experimentell prüfbar sind Dem Verständnis der Gicht haben sie nur geschadet

Gichtanfall

Den akuten Gichtanfall hat SYDENHAM für alle Zeiten mustergültig beschrieben (16.) Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar tritt der Anfall auf Die Vorboten

Am 1. Februar 1911 ...

(

morgens wird er durch einen heftigen Schmerz in der großen Zehe geweckt Schmerzen in Rist Ferse und Knochel sind seltener Der Schmerz gleicht dem einer Verrenkung und doch fühlen sich die leidenden Teile, wie wenn kaltes Wasser auf sie ge-

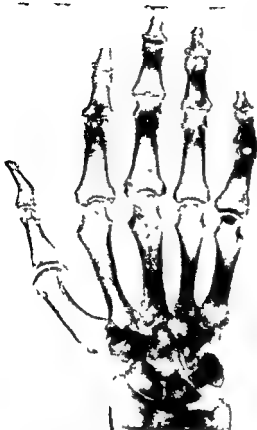


Abb 109b Röntgenbild von Knochentophi
Gichttophi an den Fingergelenken an den Basen
der Ossa metacarpi und in den distalen Ossa
carpi der rechten Hand 52-jähriger Mann

zerstört so ist das Röntgenbild unspezifisch. Meist herrscht zwar die destruktive Reaktion vor, bewirkt das Urat am Knochen aber eine entzündliche Reaktion, so kann es zu bindegewebigen und knöchernen Ankylosierungen kommen.

Die schweren Schädigungsmöglichkeiten des Organismus durch die Gicht machen die Frühdiagnose wichtig. Zu entscheiden, ob ein starker Schmerzanfall in einem atypischen Gelenk gichtischer oder nichtgichtischer Genese war, gelingt auch wenn Tophi fehlen und ein zuverlässiges klinisches Labor nicht zur Hand ist, mit ausreichender Sicherheit mit Hilfe einer sorgfältigen Anamnese. Folgende Eigenheiten der Gicht gestatten dies: Beginn des Anfalles nach Mitternacht oder am Morgen, Bevorzugung eines distalen Gelenkes, völlige Remissionen zwischen den ersten Anfällen, Erkrankungsalter meist höher als das fünfunddreißigste Lebensjahr, vorwiegende Befall von Männern. Sind auslösende Ursachen zu erkennen, so sind diese (Tab 74 S 563) meist für die Gicht typisch. Das purpurrote Aussehen der warmen trockenen Haut über dem Gichtgelenk unterscheidet sich von der feuchtkalten lividen Haut der chronischen Arthritis, auch Desquamation und Pruritus nach dem Anfall sprechen für Gicht. Zur Diagnose der postoperativen Gicht gehört das Auftreten in der ersten Woche nach der Operation. Die traumatische Gicht tritt nach einem kurzen Intervall auf, befällt auch nicht direkt am Trauma beteiligte Gelenke und hängt

mitunter mit einer etwas kalkreichen Schicht gegen den umbräunten Knochen abgrenzen, doch ist die Hypercalcinisation um den Knochentophus herum nicht regelmäßig vorhanden. Oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschränkung auch diffus in den normalen Knochen über. Blasige Ausstreibungen in den Phalangealköpfen kommen vor. Von anderen Veränderungen des Knochens, die differentialdiagnostisch zu erwägen sind, müssen in erster Linie die multiplen Metastasen der Cysten bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata und die Knochenlues genannt werden. Auch parasitäre Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans können mit gichtischen Cysten verwechselt werden. Isoliert auftretende Knochenzysten kommen als Zufallsbefund an den Handwurzelknochen und an den Phalangen vor. Bei der primär chronischen Arthritis und bei Sarcoidose werden Knochenerosionen beobachtet, diese nicht urathaltigen Läsionen sind immer von geringem Umfang, so daß ausgedehntere Prozesse zu verlässig für Gicht sprechen. Ist ein Gelenk durch den Krankheitsprozeß

punkt, indem er den Beginn aus voller, robuster Gesundheit sowie den Zusammenhang mit auslösenden Faktoren, Kalte, gutes Essen, Alkohol, betont. Als weitere auslösende Faktoren eines Anfalles kommen außerdem Traumen, die den Fuß betreffen, sowie vermehrte endogene Harnsäurebildung (wie bei der Lösung einer Pneumonie) in Frage. Auch Aufregungen sowie die Ausschwellung cardialer Ödeme können Anfälle herbeiführen. Eine Zusammenstellung dieser Faktoren wurde bereits gegeben (Tab. 74).

Der erste Anfall, der meist erst nach dem 35. Lebensjahr eintritt, aber auch bei Jugendlichen auftreten kann, befallt zwar vorwiegend das Grundgelenk einer Großzehe, nicht selten aber auch andere Gelenke (Tab. 75). In den USA wird eine sogenannte *polyarthrische Gicht* beobachtet, bei welcher der erste Anfall nicht selten mehrere Gelenke gleichzeitig befallt. Sie kommt bei Italienern vor, deren vorwiegend vegetarische Kostform auf reichlich Fleischgenuß umgestellt wurde.

Tabelle 75 Häufigkeit des Befalles verschiedener Gelenke durch den ersten Gichtanfall (nach der Literatur zusammengestellt)

Gelenk	Häufigkeit in Prozenten
Großzehe, Grundgelenk	49—80
Sprunggelenk und Fußwurzel zusammen	10—30
Knie	sehr selten —10
Fingergelenke	3—7
Handgelenke	4—6
Gelenke der kleinen Zehen	5
Schulter, Hüfte, Ellbogen	je 0—3

Das Aussehen des akut befallenen gichtischen Gelenkes ähnelt dem einer Phlegmone oder einer septischen Gelenkentzündung, doch ist bei der gichtischen Entzündung die Farbe der Haut nicht hellrot, sondern meist purpurrot bis livide verfarbt. Die Rotung ist unscharf begrenzt und zeigt im Gegensatz zur Phlegmone keine Beziehung zu den Lymphgefäßen. Die Haut ist prall gespannt, gelegentlich mit Ekchymosen, dünn und trocken. Chirurgische Behandlung in diesem Stadium kommt vor. Nach dem Anfall schülert die Haut unter Jucken ab, meistens noch während die Entzündung besteht. Gleichzeitig bildet sich am Nagel eine tiefe Kerbe aus, so daß manchmal an den Zwischenräumen der Kerben die Zeitabstände der Anfälle gemessen werden können. Oft wird der Nagel auch brüchig und geht ab.

Bei späteren Anfällen können die verschiedensten Gelenke und Sehnencheiden befallen sein. Während das primär befallene Gelenk nach mehreren Gichtanfällen nicht mehr mit einer akuten Entzündung reagiert, macht die Harnsäureablagerung bei jedem Anfall Fortschritte. Frisch befallene Gelenke zeigen immer die Symptome des akuten Anfalles. Gelegentlich können nach vielen Jahren die primär befallenen Gelenke wieder Zeichen des akuten Anfalles bieten. Alle Gelenke, auch die Wirbelgelenke, die Sternoclaviculargelenke und die Kiefergelenke, können gichtisch erkranken. Aber schon jetzt ist bekannt, daß die Harnsäure in den Gelenken in Form von Nadeln abgelagert wird.

teilen der Endphalangen der Finger kommen Anfälle vor. Hier sind dann später uratische Ablagerungen in Form kleiner Tophi zu erkennen (Abb. 100, S. 554).

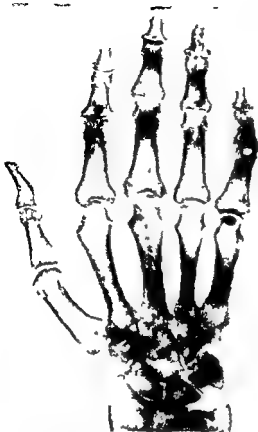


Abb 109b Röntgenbild von Knochentophi
Gichttophi an den Fingergelenken an den Basen
der Ossa metacarpi und in den distalen Ossa
carpi der rechten Hand 52-jähriger Mann

mitunter mit einer etwas kalkreichen Schicht gegen den übrigen Knochen abgrenzen doch ist die Hypercalcinisation um den Knochentophus herum nicht regelmäßig vorhanden. Oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschränkung auch diffus in den normalen Knochen über. Bläsige Auftreibungen an den Phalangealköpfen kommen vor. Von anderen Veränderungen des Knochens, die differentialdiagnostisch zu erwägen sind, müssen in erster Linie die multiplen Myelome, die Cysten bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata und die Knochenlues genannt werden. Auch parasitäre Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans können mit gichtischen Cysten verwechselt werden. Isoliert auftretende Knochenzysten kommen als Zufallsbefund an den Handwurzelknochen und an den Phalangen vor. Bei der primär chronischen Arthritis und bei Sarcoidose werden Knochenerosionen beobachtet. Diese nicht urathaltigen Läsionen sind immer von geringem Umfang, so daß ausgedehntere Prozesse zu verlässig für Gicht sprechen. Ist ein Gelenk durch den Krankheitsprozeß

zerstört, so ist das Röntgenbild unspezifisch. Meist herrscht zwar die destruktive Reaktion vor, bewirkt das Urat am Knochen aber eine entzündliche Reaktion, so kann es zu bindegewebigen und knöchernen Ankylosierungen kommen.

Die schweren Schädigungsmöglichkeiten des Organismus durch die Gicht machen die Frühdiagnose wichtig. Zu entscheiden, ob ein starker Schmerzanfall in einem atypischen Gelenk gichtischer oder nichtgichtischer Genese war, gelingt auch wenn Tophi fehlen und ein zuverlässiges klinisches Labor nicht zur Hand ist, mit ausreichender Sicherheit mit Hilfe einer sorgfältigen Anamnese. Folgende Eigenheiten der Gicht gestatten dies: Beginn des Anfalles nach Mitternacht oder am Morgen, Bevorzugung eines distalen Gelenkes, völlige Remissionen zwischen den ersten Anfällen, Erkrankungsalter meist höher als das fünfundsiebzigste Lebensjahr, vorwiegende Befall von Männern. Sind auslösende Ursachen zu erkennen, so sind diese (Tab. 74 S. 563) meist für die Gicht typisch. Das purpurrote Aussehen der warmen, trockenen Haut über dem Gichtgelenk unterscheidet sich von der feuchtkalten, lividen Haut der chronischen Arthritis, auch Desquamation und Pruritus nach dem Anfall sprechen für Gicht. Zur Diagnose der postoperativen Gicht gehört das Auftreten in der ersten Woche nach der Operation. Die traumatische Gicht tritt nach einem kurzen Intervall auf, befallt auch nicht direkt am Trauma beteiligte Gelenke und hängt

Die Vielfältigkeit der gichtischen Arthritis ist bemerkenswert. Die frühen Stadien der Krankheit werden um so rascher durchlaufen, je jünger der Patient bei Beginn der Krankheit ist. TALBOTT (166) beschrieb einen Fall, der im Alter von sechs Jahren begann. Gelegentlich bestehen schon zur Zeit des ersten Anfalles röntgenmanifeste Veränderungen am Knochen, manchmal scheint auch die Gichtniere gleichzeitig mit den ersten Anfällen aufzutreten. Subluxation der beiden obersten Wirbel durch tophische Erweichung (23jähriger Mann, Blutharnsäure 17 mg%) und Querschnittslähmung durch einen in den Wirbelkanal durchgebrochenen Tophus in Höhe des zwölften Brustwirbels sind beschrieben.

Gelegentlich kommen bei der chronischen Gicht geringe Temperaturerhöhungen im Zusammenhang mit Anfällen vor, das Blutbild ist meist normal, ebenfalls die Serumelektrophorese. In seltenen Fällen findet man Veränderungen der γ Globuline. Die Leberfunktionsproben sind normal (167), WOLFSON (168) fand eine niedere Ausscheidung von 17 Ketosteroiden.

Die Lebensaussichten der Gichtkranken sind in den meisten Fällen durch Gefäß- und Nierenschäden bestimmt, Uramie ist die häufigste Todesursache.

Komplikationen, Folgekrankheiten und atypische Gichtformen

Als Komplikationen der akuten Gichtanfälle gelten *Phlebitis* und *Episkleritis*. Eine venöse Stase rund um das entzündete Gelenk wird in Form deutlich gefüllter Venen und purpurroter Hautfärbung immer beobachtet. Früher war die gichtische Phlebitis anscheinend häufiger als heute, da sie in alten Gichtbüchern ausführlich abgehandelt wird. Vielleicht war sie die Folge unsachgemäßer Behandlung. Die Episkleritis wird nur sehr selten beobachtet.

Die wichtigsten Folgekrankheiten der Gicht entstehen durch *frühzeitige Degeneration des Gefäßsystems* mit Neigung zu Schlaganfall, Herzinfarkt oder arteriosklerotischer Schrumpfniere. Ausfällung von freier Harnsäure (gelb gefärbt durch die Farbstoffe des Harns) führt zu Concrementen der ableitenden Harnwege, durch Natriumuratablagerungen (weiß) in nekrotisierenden Teilen des Nierengewebes entsteht die „Gichtniere“. Die Art der Zusammenhänge zwischen Gefäßveränderungen und Gicht ist unklar, ein direkter pathogenetischer Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Hyperuricämie scheint nicht zu bestehen. Im Gefolge der Gefäßveränderungen kommt es zum „Gichtherz“, d. h. zu Myocardschaden. Man hat auch Uratablagerungen im Myocard beobachtet. Die bei schweren Anfällen auftretenden Sensationen, Beklemmungen, Herzklopfen und Extrasystole, sind wohl die Folge der mit dem Anfall verbundenen Aufregung.

Die *Gichtnephritis* und die *Nierenkolik* kommen in 30% aller Fälle mit fortgeschrittener Gicht vor. HERZL (169) stellt deshalb fest, daß „Fälle akuter oder chronischer Arthritis mit Nierenkolik oder Nephritis gichtverdächtig“ sind. Einige Autoren geben aber an, daß gelegentlich einmal eine Nierenschädigung der Gicht vorausgeht. In solchen Fällen kann an eine sekundäre Gicht bei chronischer Nephropathie (S. 569) gedacht werden. In der Regel bildet sich die Gichtniere erst viele Jahre nach Beginn der Krankheit aus. Die mit Albuminurie, Cylindrurie und Harnstoffretention beginnende Nierensuffizienz nimmt den Verlauf einer arteriosklerotischen Schrumpfniere, auch pathologisch anatomisch werden Gefäßveränderungen gefunden (170), daneben Uratablagerungen in den Sammelrohren. Pyelonephritische Veränderungen kommen ebenfalls vor. Eine eindeutig typische Gichtniere gibt es nicht. Die Pathogenese des Nierenschadens bei der Gicht muß aus der Neigung

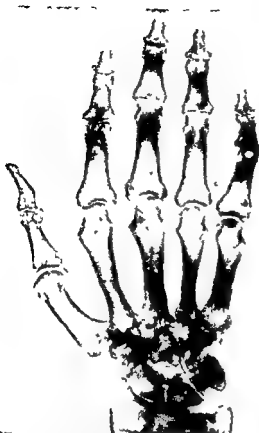


Abb 109b Röntgenbild von Knochentophi
Gichttophi in den Fingergelenken, an den Basen
der Ossa metacarpali und in den distalen Ossa
carpi der rechten Hand 52-jähriger Mann

mitunter mit einer etwas kalki-
cheren Schicht gegen den übrigen
Knochen abgrenzen, doch ist die
Hypercalcinisation um den Knochen-
tophus herum nicht regelmäßig vor-
handen. Oft geht die durch den Kno-
chentophus verursachte Einschnel-
lung auch diffus in den normalen
Knochen über. Bläsige Aufreibungen
in den Phalangealköpfen kommen
vor. Von anderen Veränderungen des
Knochens, die differentialdiagno-
stisch zu erwägen sind, müssen in
erster Linie die multiplen Myelome,
die Cysten bei der Ostitis fibrosa
cystica generalisata und die Knochen-
lues genannt werden. Auch parasitäre
Cysten und Cystenbildung bei Ar-
thritis deformans können mit gichti-
schen Cysten verwechselt werden.
Isoliert auftretende Knochenzysten
kommen als Zufallsbefund an den
Handwurzelknochen und an den
Phalangen vor. Bei der primär chro-
nischen Arthritis und bei Sarkoidose
werden Knochenerosionen beobach-
tet, diese nicht urathaltigen Läsionen
sind immer von geringem Umfang,
so daß ausgedehntere Prozesse zu-
verlässig für Gicht sprechen. Ist ein
Gelenk durch den Krankheitsprozeß

zerstört, so ist das Röntgenbild unspezifisch. Meist herrscht zwar die destruktive
Reaktion vor, bewirkt das Urat am Knochen aber eine entzündliche Reaktion, so
kann es zu bindegewebigen und knöchernen Ankylosierungen kommen.

Die schweren Schädigungsmöglichkeiten des Organismus durch die Gicht machen
die Frühdiagnose wichtig. Zu entscheiden, ob ein starker Schmerzanfall in einem
atypischen Gelenk gichtischer oder nichtgichtischer Genese war, gelingt, auch wenn
Tophi fehlen und ein zuverlässiges klinisches Labor nicht zur Hand ist, mit ausrei-
chender Sicherheit mit Hilfe einer sorgfältigen Anamnese. Folgende Eigenheiten der
Gicht gestatten dies: Beginn des Anfalles nach Mitternacht oder am Morgen, Bevor-
zugung eines distalen Gelenkes, völlige Remissionen zwischen den ersten Anfällen.
Erkrankungsalter meist höher als das funfunddreißigste Lebensjahr, vorwiegender
Befall von Männern. Sind auslösende Ursachen zu erkennen, so sind diese (Tab. 74
S. 563) meist für die Gicht typisch. Das purpurrote Aussehen der warmen, trockenen
Haut über dem Gichtgelenk unterscheidet sich von der feuchtkalten, lividen Haut
der chronischen Arthritis, auch Desquamation und Pruritus nach dem Anfall spre-
chen für Gicht. Zur Diagnose der postoperativen Gicht gehört das Auftreten in
der ersten Woche nach der Operation. Die traumatische Gicht tritt nach einem
kurzen Intervall auf, befallt auch nicht direkt am Trauma beteiligte Gelenke und hängt

Konstitutionelle Faktoren

Die meisten alten Autoren sind sich über den typischen Habitus der Gichtkranken einig: Pykniker mit Lebensfreude. So schreibt SYDENHAM von einem vollen, feuchten und weichen Körper und ausgezeichneter Lebenskraft: CULLEN von cholerischem sanguinem Temperament. GARROD von robust und large body, large head, a full and corpulent habitus, und auch LICHTWITZ (165) spricht sich in dieser Richtung aus.

Das Bild der Gicht wird von Persönlichkeit und Charakter in bemerkenswerter Weise gefärbt. Keine andere Krankheit besitzt eine solche Vorliebe für bedeutende Männer. In unserem eigenen Beruf sind es — um nur einige zu nennen — SYDENHAM, HARVEY, LINNÉ, WIDAL. Unter den Männern der reinen Naturwissenschaften findet man LEIBNIZ und NEWTON und unter den historischen Persönlichkeiten WALLENSTEIN, CONDE, FOX, die beiden PITT und viele andere. CHARCOT sagt, daß die hervorragendsten Staatsmänner Opfer der Gicht werden. Diese Situation hat sich sehr geändert. Die Pykniker haben an Zahl und noch mehr an Einfluß verloren. An Stelle der geraden, aufrechten, einfachen und humorvollen Typen finden wir den gespannten, ziemlich nervösen und im wesentlichen asthenischen Diplomaten, dessen körperliche und seelische Verfassung wenig Anlage zu Gicht zeigt. Die Menschheitsgeschichte hängt wie man sehen kann mit der Geschichte der Gicht zusammen. Man fragt sich unwillkürlich, ob hier ein Wechsel in der Konstitution der führenden Männer stattgefunden hat oder ob nicht die Änderung des Lebensstiles während des neunzehnten Jahrhunderts (CHARCOT bemerkte eine Abnahme der Gicht bereits 1881) zu einer Abwendung von allzureichlichen Tafelfreuden geführt hat.

Obwohl es also zweifelhaft ist, ob äußere körperliche Merkmale für die Gicht dis-

(15—25%) Hyperuricämie ohne Gelenkmanifestation haben. STECHER (174) und seine Mitarbeiter postulieren deshalb eine „familiäre Hyperuricämie“, der sowohl eine asymptomatische Form als auch die manifeste Gicht angehören (Abb. 108 S. 570). Die Untersuchungen über die genetischen Mechanismen machen es wahrscheinlich, daß ein dominantes Gen vererbt wird, das bei Männern in etwa 85% der Erbfälle beim weiblichen Geschlecht in etwa 12% zur Wirkung kommt. Diese Beobachtung stimmt

festwerden der Krankheit eine wichtige Rolle spielen.

Sekundäre Gicht

Die sekundäre Gicht entsteht nach THANNHAUSER infolge einer schweren, anatomisch sichtbaren *Nierenkrankheit*. Das Primäre ist hier nicht die Gicht, sondern die

Erklärung für die Seltenheit echter gichtischer Anfälle bei diesen Kranken mit Niereninsuffizienz und nachweisbarer Harnsäureretention steht aus. TALBOT stellt die

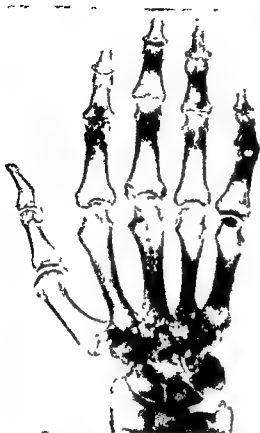


Abb 109b Röntgenbild von Knochentophi Gichttophi an den Fingergelenken an den Basen der Ossa metacarpi und in den distalen Ossa carpi der rechten Hand 52-jähriger Mann

mutunter mit einer etwas kalkreichen Schicht gegen den übrigen Knochen abgrenzen, doch ist die Hypercalcinatation um den Knochentophus herum nicht regelmäßig vorhanden. Oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschnürung auch diffus in den normalen Knochen über. Blasse Auftreibungen an den Phalangealköpfen kommen vor. Von anderen Veränderungen des Knochens, die differentialdiagnostisch zu erwägen sind, müssen in erster Linie die multiplen Nidome, die Cysten bei der Ostitis fibrosa cystica generalisata und die Knochencysten genannt werden. Auch parasitäre Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans können mit gichtischen Cysten verwechselt werden. Isoliert auftretende Knochencysten kommen als Zufallsbefund an den Handwurzelknochen und an den Phalangen vor. Bei der primär chronischen Arthritis und bei Sarkoidose werden Knochenerosionen beobachtet, diese nicht urathaltigen Läsionen sind immer von geringem Umfang, so daß ausgedehntere Prozesse zu verlässig für Gicht sprechen. Ist ein Gelenk durch den Krankheitsprozeß

zerstört, so ist das Röntgenbild unspezifisch. Meist herrscht zwar die destruktive Reaktion vor, bewirkt das Urat am Knochen aber eine entzündliche Reaktion, so kann es zu bindegewebigen und knöchernen Ankylosierungen kommen.

Die schweren Schädigungsmöglichkeiten des Organismus durch die Gicht machen die Frühdiagnose wichtig. Zu entscheiden, ob ein starker Schmerzanfall in einem atypischen Gelenk gichtischer oder nichtgichtischer Genese war, gelingt, auch wenn Tophi fehlen und ein zuverlässiges klinisches Labor nicht zur Hand ist, mit ausreichender Sicherheit mit Hilfe einer sorgfältigen Anamnese. Folgende Eigenheiten der Gicht gestatten dies: Beginn des Anfalles nach Mitternacht oder am Morgen, Bevorzugung eines distalen Gelenkes, völlige Remissionen zwischen den ersten Anfällen. Erkrankungsalter meist höher als das funfunddreißigste Lebensjahr, vorwiegender Befall von Männern. Sind auslösende Ursachen zu erkennen, so sind diese (Tab. 74 S. 563) meist für die Gicht typisch. Das purpurrote Aussehen der warmen, trockenen Haut über dem Gichtgelenk unterscheidet sich von der feuchtkalten, lividen Haut der chronischen Arthritis, auch Desquamation und Pruritus nach dem Anfall sprechen für Gicht. Zur Diagnose der postoperativen Gicht gehört das Auftreten in der ersten Woche nach der Operation. Die traumatische Gicht tritt nach einem kurzen Intervall auf, befallt auch nicht direkt am Trauma beteiligte Gelenke und hängt

Prinzipiell sollte bei Männern über 35 Jahre jede akute Monarthrit distaler Gelenke als gichtverdächtig angesehen werden wenn Gonorrhoe und Trauma ausgeschlossen sind. Hier kann eine sorgfältige Anfallsanamnese die Differentialdiagnose ermöglichen.

Der diagnostische Wert der *Blutharnsäurebestimmung* wird unterschiedlich beurteilt. HENCH stellt fest daß Hyperuricämie bei Gicht nicht regelmäßig beobachtet wird. Die meisten Laboratorien geben dagegen an daß Hyperuricämie ein konstantes Zeichen der gichtischen Arthritis ist vorausgesetzt daß vor der Untersuchung keine Behandlung mit Atophan, Salicylaten, Probenecid, Cortison, ACTH oder Phenylbutazon stattgefunden hat, da diese Medikamente die Plasmaharnsäure senken können. Bei einer Reihe von Prozessen kommt es oft nur vorübergehend zu so stark vermehrter Harnsäurebildung im Körper, daß die Plasmaharnsäure ansteigt. So findet man bei Leukämie, Polycythämie, nach Pneumonien und nach Röntgentherapie vermehrt Harnsäure in Plasma und Harn. Geringgradige Hyperuricämien, die teils durch vermehrte Harnsäurebildung, teils durch verminderte Clearance zu erklären sind, werden bei der perniziösen Anämie, gelegentlich bei Hypertonien und Herzinsuffizienzen sowie bei vermehrter Ketonkörperbildung beobachtet. Der Anstieg der Blutharnsäure im Verlauf einer Schwangerschaft darf nicht als Hinweis auf eine Nierenschädigung verwertet werden (176), da hier auch Wachstumsvorgänge als Quelle der vermehrten Harnsäure in Frage kommen. Krankheiten der Verdauungsorgane einschließlich der Leber weisen gelegentlich eine nicht erklärare Hyperuricämie auf.

Bei allen Patienten mit hoher Blutharnsäure und normaler Clearance, auch bei Oligurie, enthält der Harn reichlich Harnsäure. Der Harn des Neugeborenen enthält ebenfalls sehr viel Harnsäure in hoher Konzentration, durch die es vermutlich zu den Harnsäureinfarkten der Neugeborenen kommt (177).



Abb. 102: Röntgenbild von Knochentophi.

(Knochentophi im Großzehengrundgelenk rechts und im Bereich des Endgelenkes der Großzehe, kleine Knochentophi im Grundgelenk der zweiten Zehe. Hallenschwerg und a.p. Aufnahme 55jähriger Mann.

Die Diagnose der Knochentophi, die in den späten Stadien der Gicht beinahe regelmäßig vorkommen, geschieht röntgenologisch (Abb. 102a und b). Natriumurat ist für die Röntgenstrahlen durchlässig und gibt keinen Schatten. Röntgenologisch wird die Ablagerung von harnsaurem Natrium im Knochen also erst faßbar, wenn sie zu Einschmelzungen des Knochens und Refrakation der Knochensubstanz geführt hat und dadurch in Form blasiger oder cystischer Aufhellungen sichtbar wird, die oft den ganzen Knochen durchsetzen und Kontinuitätsstörungen verursachen können. Neben diesen großen osteolytischen Prozessen findet man auch kleinere cystische, die sich

Mehrzufuhr an einem Tag ist am nächsten wieder einzusparen. Bei sehr fleischarmer Ernährung wird der Eiweißbedarf aus Molkereiprodukten gedeckt.

Von den Gemüsen kann man die relativ purinreichen verbieten, die Kohlgemüse beschränke man auf eine Mahlzeit pro Woche. Vollkornbrote und ähnliche sollten verboten werden. Schwarzbrot kann an ein bis zwei Wochentagen gestattet werden.

Von den Getränken wird der Alkohol, da er Anfälle auslösen kann, am besten ganz verboten. Es gibt Patienten, die genau wissen, daß bei ihnen nur bestimmte Sorten einen Anfall auslösen, auf die man das Verbot beschränken kann. Patienten ohne eine solche Erfahrung erspart man aber besser die schmerzhafteste experimentelle Suche nach verträglichen Alkoholsorten. Bier sollte man wegen seines Purin gehaltes auf jeden Fall verbieten, ein Later Lagerbier enthält 160 mg Purin. Im übrigen steht dem Patienten die Wahl seines Getränkes frei. Die Ansicht, daß der Körper Coffein in nennenswertem Maße entmethylieren kann, ist irrig. Coffeinhaltige Getränke, Kaffee, Tee, Kakao werden deshalb erlaubt, außerdem Leitungswasser, Säfte, Milch, gewöhnliche Sprudel. Die modernen uricosurischen Mittel erlauben eine Erleichterung der Diätvorschriften, in leichteren Fällen kann man bei konsequenter uricosurischer Dauertherapie (S. 576) ohne Diät auskommen.

Die Höhe der Gesamtcalorienzufuhr richtet sich nach der Frage, ob eine Abmagerung notwendig ist (S. 57). Ist dies der Fall, so sollte eine nicht zu strikte Diät verschrieben werden, da energisches Hungern, vermutlich wegen der entstehenden Ketose, zu Harnsäureretention führen kann. Aus dem gleichen Grund sind auch ketogene Kostformen, wie die vorwiegende Zufuhr der Calorien in Form von Fett abzulehnen. Am besten ist eine normale Verteilung der Calorien auf alle Nahrungstoffe.

Die Ziele der medikamentösen Therapie sind Vermehrung der Harnsäureausscheidung, Auflösung von Uratablagerung im Gewebe und Linderung von Entzündung und Schmerz am gichtischen Gelenk. Grundsätzlich unterscheiden muß man zwischen Dauertherapie und Anfallstherapie, wobei die Harnsäuremehrausscheidung vor allem ein Ziel der Dauertherapie ist, während die Bekämpfung akuter Zustände Heilmittel braucht, die auf das Gichtgelenk wirken (203).

Das souveräne Mittel für den akuten Gichtanfall ist seit alters her die aus der

so unklar ist noch heute die Pharmakologie seiner Wirkung. Auf die Harnsäureausscheidung übt Colchicin keinen Einfluß aus. Eine anästhetische oder analgetische Wirkung besitzt die Droge nicht, da sie bei anderen schmerzhaften Gelenkerkrankungen ohne Wirkung bleibt. Es sollte ausschließlich das reine, kristallisierte Präparat verwendet werden, nicht aber die verschiedenen Tinkturen, Weine und colchicinhaltigen Geheimmittel, die leicht verderben. Man rezeptiere Pillen zu 0,5 mg (Colchicinum purissimum D A B), von denen stündlich zwei Stück genommen werden. Die Colchicindarreichung wird fortgesetzt, bis entweder die Schmerzen abklingen oder Beschwerden von Seiten des Magendarmtraktes (Übelkeit, Durchfall) auftreten. Die wirksame Dosis liegt meist zwischen zwei und fünf Milligramm, die toxische häufig über sechs. Treten toxische Erscheinungen vor der therapeutischen Wirkung auf, so setze man aus und beginne mit etwas protrahierterer Dosierung. Andererseits kann man, wenn der Patient „seine“ toxische Dosis bereits kennt, die Zufuhr rascher gestalten. Die Tagesdosis von höchstens 6–8 mg sollte nicht länger als fünf Tage gegeben werden. Je früher Colchicin gegeben wird, desto besser sind die Aussichten, den Anfall rasch zu beenden. Erfahrene Gichtkranke glauben sogar, daß sie bei leicht

nicht von der Schwere der Verletzung ab, während traumatische Gelenkveränderungen, meistens Ergüsse, in ihrer Schwere vom Grad des Traumas abhängen. In allen Fällen ist die Wirksamkeit von Colchicin ein Argument zugunsten der Gicht. Selbstverständlich spricht das Auftreten nur eines der aufgezählten Kriterien nicht mit Sicherheit für Gicht, treffen aber mehrere zusammen, so wird die Diagnose sehr wahrscheinlich.

Behandlung der Gicht

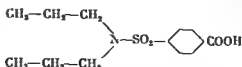
Bereits HIPPOKRATES hat die Bedeutung der Mäßigkeit für die Prophylaxe und Behandlung der Gicht erkannt. In der alten Literatur werden Fälle berichtet, in denen reiche, üppig lebende Männer ihre Gicht verloren, nachdem sie arm geworden waren. Selbst die Tophi sollen sich zurückgebildet haben. Durch welche *diätetischen Maßnahmen* können nun Harnsäurebildner aus der Nahrung ferngehalten werden? THANNHAUSER ist der Ansicht, daß nur purinhaltige Nahrungsmittel als Ursache einer exogenen Harnsäuremehrausscheidung in Frage kommen und daß die von anderen Autoren vertretene Meinung, daß auch Eiweiß zu anhaltender Harnsäuremehrproduktion führen kann, daher ruht, daß eiweißhaltige Kostformen die aus zellhaltigen Nahrungsmitteln zusammengestellt werden, zwangsläufig Purine enthalten. Auch wenn wir heute wissen, daß das Purinskelett im Organismus weitgehend aus Glycerin, Ammoniak und gewissen anderen Aminosäuren aufgebaut werden kann, haben doch Bilanzversuche gezeigt, daß die Purinmehrausscheidung nach purinfreier Eiweißzulage temporär ist.

Eine Nahrung ist im allgemeinen um so purinreicher je kernhaltiger sie ist (Tab. 76). Folgende allgemeine Vorschriften sind die Grundlage purinfreier oder purinarmer Kost. Innereien (innere Organe) werden kompromisslos verboten, desgleichen Anchovis, Ölsardinen usw. In ganz schweren Fällen ist der Fleischgenuß vollständig einzustellen. Bei leichteren Fällen wird man eine kleine tägliche Fleischmahlzeit, nicht über 100 g Rohgewicht pro Mahlzeit, einschalten können. Im Purin Gehalt von Fleisch verschiedener Herkunft besteht kein wesentlicher Unterschied, auch sogenannte gut verdauliche Fleischarten sind nicht purinarm. Als Richtschnur kann dienen, daß bei schweren Fällen die Purinzufuhr pro Tag 150 mg nicht überschreiten soll. Eine

Tabelle 76 Purin Gehalt einiger Nahrungsmittel pro 100 g Frischgewicht
(nach THANNHAUSER, VON FELLEBERG (178) und HEYCH (169))

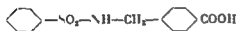
Bries	825—1270 mg	Blumenkohl	35—50 mg
Leber	230—300 mg	alle anderen Gemüse und Salate	} purinarm oder purinfrei
Niere, Gehirn	200 mg	Früchte, Nüsse so wie Kartoffeln	
Fleisch und Qußwasserfische	100—190 mg	Kornfrüchte (Weizen, Roggen, Gerste)	55—56 mg
Seefische, Hummer		Flocken daraus	60—100 mg
Muscheln, Aal, Hering	bis 75 mg	Schwarzbrot	40 mg
Fleischextrakt	160—5000 mg	Weißmehl und Weißbrot	0—15 mg
Bouillon	30 mg	Eier, Milch, Butter, Käse	} nahezu purinfrei
Anchovis	360 mg	Speisefette	
Sardinen in Öl	300—350 mg	Zucker und Süßigkeiten	
Hülsenfrüchte	75—150 mg	Bordeaux	purinfrei
Spinat	30—80 mg	Lagerbier	16 mg
Rosenkohl	40 mg		
Mais und geschalteter Reis	35—40 mg		
Spargel	75—150 mg		

Heute verwendet man zur Förderung der Harnsäureausscheidung das von GRIMAN (186) eingeführte *Probenecid* (p (Di n propylsulfamyl) benzoessäure, p Carboxy



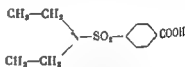
p (Di n propylsulfamyl) benzoessäure, p Carboxybenzolsulfodipropylamid

benzolsulfodipropylamid, Benemid) PASCALE, DUBIN und HOFFMANN (187) haben die erste ausführlichere Untersuchung über die Wirkung des Probenecids vorgelegt und festgestellt, daß die Mehrausscheidung von Urat bis zu 2 g täglich betragen kann. Dabei kommt es bei einer Dosierung von viermal 0,5 g Probenecid täglich zu einem raschen Abfall der Blutharnsäure mit einer negativen Harnsäurebilanz, auf Grund deren in fünf Monaten bis zu 75 g Harnsäure im Überschuß ausgeschieden werden können (186, 187). Die Ursache für die uricosurische Wirkung ist eine Blockierung des tubularen Resorptionsmechanismus mit dementsprechender Erhöhung der Clearance auf im Mittel mehr als das Doppelte (187). Kommt es zu Kristallurie und Hamaturie, so muß die Behandlung unterbrochen werden, bis das Harnsediment wieder normal ist. Dann wird die Therapie, unter gleichzeitiger Verabreichung von Alkali (Natriumbicarbonat 2—4 g und Kalziumcitrat 1—2 g im Wechsel dreimal täglich) und reichlicher Wasserzufuhr wieder aufgenommen. Eine Kombination des Probenecids mit Salicylaten führt zu einer Verminderung der Uratausscheidung! Dieser Antagonismus zwischen Probenecid und Salicylaten scheint allgemeiner Natur zu sein, denn auch die Salz- und Wasserdiurese, die bei herzdekompensierten Patienten mit Probenecid erzeugt werden kann, ist durch Salicylate hemmbar (188). Die Wirkung des Caronamids (in der amerikanischen Literatur Carinamid) ist mit der des



Caronamid

Anilid der 4 Carboxyphenylmethansulfosaure



Longacid

Diäthylamid der p Sulfobenzoessäure

Benemids identisch, doch sind vier bis sechsmal höhere Dosen notwendig, die gelegentlich toxisch wirken (Exantheme, Magen Darmstörungen). Auch das alte Longacid (das Dibutylamid der p Sulfobenzoessäure) war uricosurisch wirksam (189), das neue Präparat ist diesbezüglich noch nicht untersucht.

Für die Behandlung der chronischen Gicht ist Probenecid das Mittel der Wahl. Allergische Reaktionen sollen vorkommen, in der Regel scheint das Präparat aber vollkommen untoxisch zu sein. Die Dosierung muß sich nach dem Therapieerfolg richten. Kommt es nicht zu deutlichem Harnsäureabfall im Blut und eindeutiger Mehrausscheidung, muß die Dosis erhöht werden (bis auf 3 g pro Tag), treten Nierenkoliken oder stärkere Hamaturie auf, ist die Dosis vorübergehend zu reduzieren. Nach Normalisierung des Plasmaharnsäurespiegels sind für die Dauertherapie meist 0,5—1 g pro Tag ausreichend, andernfalls verordne man noch purinarme Kost. Beim Gesunden erhöht Probenecid die Harnsäureausscheidung nur vorübergehend, weil hier die Harnsäuredepots des Körpers sehr rasch erschöpft sind. Das gleiche gilt für frühe Gichtanfälle.

nicht von der Schwere der Verletzung ab während traumatische Gelenkveränderungen meistens Ergüsse in ihrer Schwere vom Grad des Traumas abhängen. In allen Fällen ist die Wirksamkeit von Colchicin ein Argument zugunsten der Gicht. Selbstverstandlich spricht das Auftreten nur eines der aufgezählten Kriterien nicht mit Sicherheit für Gicht, treffen aber mehrere zusammen, so wird die Diagnose sehr wahrscheinlich.

Behandlung der Gicht

Bereits HIPPOKRATES hat die Bedeutung der Mäßigkeit für die Prophylaxe und Behandlung der Gicht erkannt. In der alten Literatur werden Fälle berichtet, in denen reiche, üppig lebende Männer ihre Gicht verloren, nachdem sie arm geworden waren. Selbst die Tophi sollen sich zurückgebildet haben. Durch welche diätetischen Maßnahmen können nun Harnsäurebildner aus der Nahrung ferngehalten werden? THANNHÄUSER ist der Ansicht, daß nur purinhaltige Nahrungsmittel als Ursache einer exogenen Harnsäuremehrausscheidung in Frage kommen und daß die von anderen Autoren vertretene Meinung, daß auch Eiweiß zu anhaltender Harnsäuremehrbildung führen kann, daher ruht, daß eiweißhaltige Kostformen, die aus zellhaltigen Nahrungsmitteln zusammengestellt werden, zwangsläufig Purine enthalten. Auch wenn wir heute wissen, daß das Purinskelett im Organismus weitgehend aus Glycin, Ammoniak und gewissen anderen Aminosäuren aufgebaut werden kann, haben doch Bilanzversuche gezeigt, daß die Purinmehrausscheidung nach purinfreier Eiweißzulage temporär ist.

Eine Nahrung ist im allgemeinen um so purinreicher, je kernhaltiger sie ist (Tab. 76). Folgende allgemeine Vorschriften sind die Grundlage purinfreier oder purinarmer Kost. Innereien (innere Organe) werden kompromißlos verboten, desgleichen Anchovis, Olsardinen usw. In ganz schweren Fällen ist der Fleischgenuß vollständig einzustellen; bei leichteren Fällen wird man eine kleine tägliche Fleischmahlzeit nicht über 100 g Rohgewicht pro Mahlzeit einschalten können. Im Purin Gehalt von Fleisch verschiedener Herkunft besteht kein wesentlicher Unterschied; auch sogenannte gut verdauliche Fleischarten sind nicht purinarm. Als Richtschnur kann dienen, daß bei schweren Fällen die Purinzufuhr pro Tag 150 mg nicht überschreiten soll. Eine

Tabelle 76 Purin Gehalt einiger Nahrungsmittel pro 100 g Frischgewicht
(nach THANNHÄUSER, VON FELLEBERG (18) und HENCK (169))

Bries	825—1270 mg	Blumenkohl	35—50 mg
Leber	230—300 mg	alle anderen Gemüse und	} purinarm oder purinfrei
Niere, Gehirn	900 mg	Salate, Früchte, Nüsse so wie Kartoffeln	
Fleisch und Quäwasserfische	100—190 mg	Kornfrüchte	} nahezu purinfrei
Seefische, Hummer		(Weizen, Roggen, Gerste)	
Muscheln, Aal, Hering	bis 5 mg	Flocken daraus	55—100 mg
Fischextrakt	160—5000 mg	Schwarzrot	40 mg
Bouillon	30 mg	Weißmehl und Weißbrot	0—15 mg
Anchovis	360 mg	Für Milch, Butter, Käse	} nahezu purinfrei
Sardinen in Öl	300—350 mg	Speisefette	
Hühnerfrüchte	5—150 mg	Zucker und Süßigkeiten	} purinfrei
Spinat	35—80 mg	Bordeaux	
Reinkehl	40 mg	Lagerbier	16 mg
Mus und geschälter Reis	35—40 mg		
Spargel	5—150 mg		

- Angew Chem 59 (1947), 22 — 19 LEVET, P A, und JACOBS, W A Ber 41 (1908) 2 61
 42 (1909), 335, 1198 — 41 (1911), 746 — 20 EMBDEN, G, und ZIMMERMANN, M Zschr
 physiol Chem 167 (1927), 137 — 21 JONES, W, und RICHARDS, A E J Biol Chem 1,
 (1914), 71 — 22 THANNHAUSER, S J, und DORFMÜLLER, G Zschr physiol Chem 2,
 (1915) 259 — 23 HAMMARSTEN, O Zschr physiol Chem 19 (1894), 19 — 24 BANG J
 Zschr physiol Chem 26 (1898/99) 133 — 25 KNOFF, M Zschr physiol Chem 92 (191,
 159 — 26 BENEDICT, S R J Biol Chem 20 (1915), 633 — 27 THANNHAUSER, S J und
 DORFMÜLLER, G Ber 51 (1918), 467 Zschr physiol Chem 107 (1919), 157 — 28 THANN
 HAUSER S J und DORFMÜLLER, G Zschr physiol Chem 100 (1917), 121 — 29 LEVET
 P A J Biol Chem 41 (1920), 19, 183 — 30 THANNHAUSER, S J, und OTTENSTEIN B
 Zschr physiol Chem 114 (1921) 17, 114 (1921), 39 — 31 BREDERECK, H Putin und
 Pyrimidinverbindungen In Flaschenträger Lehnartz Physiologische Chemie Die St
 Berlin Göttingen, Heidelberg 1951 — 32 LOHMANN, K Naturwiss 17 (1929), 624 —
 33 FISKE, C H und SUBBAROW, Y Science N Y 70 (1929), 381 — 34 LOHMANN K
 Biochem Zschr 252 (1935) 109 — 35 WATAYABE, I, und ISO, K J Amer Chem Soc 72
 (1950) 4836 — 36 SCHMITZ, H, POTTER, V R, und HURLBERT, R H Cancer Research
 14 (1954), 58, HURLBERT R B, und POTTER, V R J Biol Chem 209 (1954), 1 —
 37 WIENER, G DUGGAN, E L und ALLEN, F W J Biol Chem 145 (1950) 163
 — 38 SCHMIDT H SERAIDARIAN M SERAIDARIAN, K, und THANNHAUSER S J
 Fed Proc 11 (1952), 28 — 39 ZOLLNER, N Habilitationsschrift München 1954 —
 40 KHYM J A, DOHERTY, D G VOLKIN, E und CONY, W E J Amer Chem Soc 75
 (1953) 1262, KHYM J A, DOHERTY, D G, und CONY, W E J Amer Chem Soc 76 (1954)
 5523 BROWN H W, FASMAN, G D MAGRATH, D J, und TODD, A R J Amer Chem
 Soc (1954) 1448 — 41 BROWN D M und TODD, A R J Chem Soc (1952), 52 — 42
 BLRY, W T Sympos Soc Exper Biol 1 (1947) 66 — 43 CONY, W E, DOHERTY D G,
 und Vc
 weitere
 (1952)
 — 46
 BARKE
 LAND
 J D, und CRICK, F H C Nature 171 (1953) 737 — 50 CHARGAFF, E Experimentia 6
 (1950), 201 — 51 FRIEDRICH FREESA H Verh Dtsch Ges inn Med 61 (1955) 163 —
 51a SCHMIDT G und THANNHAUSER S J J Biol Chem 161 (1945) 83 — 52 MIESCHER
 F Histochemische und physiologische Arbeiten Leipzig 1900 — 53 GIORGY, P und

- and Hormones 9 (1951) — 69 STETTIN, M R, und FOX, C L J Biol
 161 (1945), 333 — 70 STELL, E E, und CRAVENS, W W Soc Exper Biol Med
 74 (1950) 87, 75 (1950), 43 — 71 DRYSDALE, G R PLANT, G W E, und LARDY
 H A J Biol Chem 193 (1951), 533 — 72 SKIPPER, H E, MITCHELL, J H und
 GOLDTHWAIT, D A, und BENDICK A
 M J Biol Chem 158 (1945), 723 —
 and, S 160, 2 Band, S 363 Baltun re
 74 (1952), 112 — 77 McVITT W S

nicht von der Schwere der Verletzung ab, während traumatische Gelenkveränderungen meistens Ergüsse in ihrer Schwere vom Grad des Traumas abhängen. In allen Fällen ist die Wirksamkeit von Colchicin ein Argument zugunsten der Gicht. Selbstverständlich spricht das Auftreten nur eines der aufgezählten Kriterien nicht mit Sicherheit für Gicht, treffen aber mehrere zusammen, so wird die Diagnose sehr wahrscheinlich.

Behandlung der Gicht

Bereits HIPPOKRATES hat die Bedeutung der Mäßigkeit für die Prophylaxe und Behandlung der Gicht erkannt. In der alten Literatur werden Fälle berichtet, in denen reiche, üppig lebende Männer ihre Gicht verloren, nachdem sie arm geworden waren. Selbst die Tophi sollen sich zurückgebildet haben. Durch welche diätetischen Maßnahmen können nun Harnsäurebildner aus der Nahrung ferngehalten werden? THANNHAUSER ist der Ansicht, daß nur purinhaltige Nahrungsmittel als Ursache einer exogenen Harnsäuremehrausscheidung in Frage kommen und daß die von anderen Autoren vertretene Meinung, daß auch Eiweiß zu anhaltender Harnsäuremehrbildung führen kann, daher ruht, daß eiweißhaltige Kostformen die aus zellhaltigen Nahrungsmitteln zusammengestellt werden, zwangsläufig Purine enthalten. Auch wenn wir heute wissen, daß das Purinskelett im Organismus weitgehend aus Glycin, Ammoniak und gewissen anderen Aminosäuren aufgebaut werden kann, haben doch Bilanzversuche gezeigt, daß die Purinmehrausscheidung nach purinfreier Eiweißzulage temporär ist.

Eine Nahrung ist im allgemeinen um so purinreicher, je kernhaltiger sie ist (Tab. 76). Folgende allgemeine Vorschriften sind die Grundlage purinfreier oder purinarmer Kost. Innereien (innere Organe) werden kompromißlos verboten, desgleichen Anchovis, Sardinen usw. In ganz schweren Fällen ist der Fleischgenuß vollständig einzustellen; bei leichteren Fällen wird man eine kleine tägliche Fleischmahlzeit, nicht über 100 g Rohgewicht pro Mahlzeit einschalten können. Im Puringehalt von Fleisch verschiedener Herkunft besteht kein wesentlicher Unterschied, auch sogenannte gut verdauliche Fleischarten sind nicht purinarm. Als Richtschnur kann dienen, daß bei schweren Fällen die Purinzufuhr pro Tag 150 mg nicht überschreiten soll. Eine

Tabelle 76 Puringehalt einiger Nahrungsmittel pro 100 g Frischgewicht
(nach THANNHAUSER 1904, FELLEBERG (178) und HENCK (169))

Bües	825—1270 mg	Blumenkohl	35—50 mg
Leber	230—300 mg	alle anderen Gemüse und Salate, Früchte, Nüsse so wie Kartoffeln	} purinarm oder purinfrei
Niere (gelb)	200 mg		
Fleisch und Süßwasserfische	100—190 mg	Kornfrüchte (Weizen, Roggen, Gerste)	50—56 mg
Seefische: Hummer		Flocken daraus	65—100 mg
Muscheln, Aal, Hering	bis 75 mg	Schwarzbrot	40 mg
Eichentrakt	160—5000 mg	Weißmehl und Weißbrot	0—15 mg
Bismollon	30 mg	Eier, Milch, Butter, Käse	} nahezu purinfrei
Anchovis	360 mg	Speisefette	
Sardinen in Öl	300—350 mg	Zucker und Süßigkeiten	
Hulsenfrüchte	75—150 mg	Bordeaux	purinfrei
Nymal	30—80 mg	Lagerbier	16 mg
Rosenkohl	40 mg		
Mais und geschälter Reis	35—40 mg		
Wurzel	75—150 mg		

ter Vorahnung (Aura) durch sofortige Einnahme von Colchicin den Anfall verhindern können. Jeder Gichtkranke sollte einige Colchicinpillen stets mit sich führen. Größere Colchicinvorräte im Hause des Patienten muß man aber wegen der nicht unbegrenzten Haltbarkeit des Mittels verbieten. Einige Autoren wie TALBOTT verschreiben Colchicin regelmäßig und zwar bis dreimal täglich 0,5 mg zwei bis drei Tage wochentlich oder jeden Monat eine Woche lang. Auch die postoperative Anfallsgefahrung Gichtkranker kann man nach TALBOTT durch diese Dosierung je drei Tage vor und nach der Operation einschränken. Hochwirksam sind intravenöse Präparate, oft schon nach fünf bis fünfzehn Minuten (159). Bis zur völligen Beherrschung eines Anfalles müssen aber auch die intravenösen Gaben wiederholt verabreicht werden. Von einigen Autoren wird neuerdings anstelle des Colchicins das sogenannte Demecolcin (in dem die Acetylgruppe durch eine Methylgruppe ersetzt ist) verwendet. Die Verbindung soll bei gleicher Wirksamkeit gegen den Gichtanfall wesentlich weniger toxisch sein. Die Dosierung ist dieselbe.

Neuerdings wird das Phenylbutazon (Butazolidin) (179, 180) zur Therapie des Gichtanfalles verwendet. Die Frage, ob im Einzelfall Colchicin oder Phenylbutazon vorzuziehen ist, läßt sich a priori nicht entscheiden. Anfälle, die auf Colchicin nicht zufriedenstellend abklingen, konnten durch Phenylbutazon gebessert werden. Andererseits gibt es auch phenylbutazonresistente Anfälle, die auf Colchicin ansprechen. Magendarmstörungen, Reaktivierung abgeheilter Magengeschwüre, Arzneimittelallergien mit Fieber, Salz- und Wasserretention sowie eine Einwirkung auf das Knochenmark mit Anämie, Leukopenie oder Purpura wurden nach Phenylbutazonanwendung beobachtet. Auch Todesfälle kommen vor und man wird deshalb in der Regel zuerst zum Colchicin greifen. Bei der kurzdauernden Anfallstherapie werden toxische Phenylbutazonfolgen anscheinend sehr selten gesehen. Die Dosierung des Phenylbutazons beträgt vier bis fünfmal 0,2 g pro Tag bis zur Besserung der Beschwerden, aber höchstens drei Tage. Für die Dauertherapie der Gicht ist das Phenylbutazon wegen seiner Toxizität nicht geeignet. Eine Mehrausscheidung von Harnsäure tritt unter Phenylbutazon nicht ein, lediglich eine Erhöhung der Harnkonzentration infolge der Wasserretention (180).

Anfälle, die nicht in kurzer Zeit auf Colchicin oder Phenylbutazon ansprechen, kann man zusätzlich mit ACTH behandeln. Die verabreichte Dosis darf nur langsam reduziert werden, da durch plötzliches Absetzen von ACTH ein neuer Anfall hervorgerufen werden kann. Noch besser gibt man während des Ausschleichens der ACTH-Behandlung 1–2 mg Colchicin oder 0,6–0,8 g Phenylbutazon täglich und setzt diese Drogen einige Tage über die ACTH-Medikation hinaus fort. Auch Cortison kann den Verlauf der Gicht mildern, die therapeutische Wirkung von Colchicin erhöhen und bei Dauer verabreichung Symptomlosigkeit bewirken.

Solange bei einem Gichtpatienten Tophi oder Hyperuricämie bestehen, ist eine uricosurische Dauertherapie unbedingt notwendig. Ihr Ziel ist die Ausscheidung sämtlicher Uratdepots. Von NICOLAÏER und DORR (181) wurde dazu die Phenylchinolin-carbonsäure (Atophan) entwickelt. Diese in der englischen Literatur Cinchophen genannte Substanz wirkt stark uricosurisch (182), die Konzentration der Harnsäure im Blut wird gesenkt (183) und zwar sowohl beim Gesunden als auch beim Gichtkranken. Beim Gesunden erschöpft sich die uricosurische Wirkung rasch, beim Gichtkranken bleibt sie infolge des Nachstromens der Harnsäure aus den Geweben länger bestehen. Phenylchinolin-carbonsäure ist relativ toxisch (184) (Magendarmstörungen, tödliche Leberschäden) und die einfacheren Salicylate (Natriumsalicylat oder Acetylsalicylsäure 5 g täglich) sind uricosurisch nahezu ebenso wirksam (185).

- 47 — 144 LASTER, L., und MULLER, A. F. Amer J Med 15 (1953), 857 — 145 TRAYNHAUSEN, E. J. Dtsch med Wschr 81 (1956), 492 — 146 BENEDICT, J. D., FORSHAN P. H., und STETTEN, D. J. Biol Chem 181 (1949), 183 — 147 BUZARD, J., BISHOP C. und TALBOTT, J. H. Feder Proc 10 (1951), 169 — 148 GEREN, W., BENDICH, A. E. DANSEN, C. und BROWN, C. B. J. Biol Chem 198 (1952), 199 — 149 WYNGAARDEN, J. B. Zschr klin Med 122 — 152 SMITH, H. W. New York 1951 —
- 153 BROCHNER MORTENSEN, K. Acta med Scand 99 (1939), 525 — 154 TRAYNHAUSEN S. J., und HENKE, W. Klin Wschr 2 (1923), 65 — 155 PETERS, J. P. In PETERS und VAN SLIKE Quantitative Chemical Chemistry, Interpretations, S. 950 Baltimore 1946 — 156 GUDZENT, F. Zschr physiol Chem 60 (1909), 25 — 157 BRUGSCH, H. Medizinische (1955), 942 — 158 GARROD, A. B. a) Med Chir Transact 31 (1848), 83, 87 (1854) 49 181, 41 (1858), 325 b) Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout, 2. Auflage London 1853 — 159 GLYMAN, A. B., und YU, T. F. Amer J Med (1952) 744 — 160 ZEVELY, H. A., TRENCH, A. J., MIKKELSEN, W. M., und DUFF, I. F. Amer J Med 20 (1956), 510 — 162 HOLBROOK, W. P., und HASKINS, H. D. J. Laborat Clin Med 12 (1926), 11 — 163 MINKOWSKI, O. Die Gicht In NOTHNAGEL Spezial Pathologie und Therapie, 7. Band, 2. Teil Wien 1903 — 164 SYDENHAM, T. Opuscula Omnia Tractatus de Podagra et hydrope London 1863 — 165 LICHTWITZ L. In Lehrbuch der Inneren Medizin, M 127 Berlin 1934, Bull. NY Acad Med 2 Serie 10 (1934), 306 — 166 TALBOTT, J. H. Ann Int Med 11 (1949), 555 — 167 WOLFSON, W. O., COHN, C., LEVINE, R., ROSENBERG, E., und HUNT, H. Ann Int Med 30 (1949), 598 — 168 WOLFSON, W., GUTERMAN, H., LEVINE, R., COHN, C., HUNT H., und ROSENBERG, E. J. Clin Endocrin 9 (1949), 407, 9 (1949), 749 — 169 HEYCH, P. S. Gout and Gouty Arthritis In Cecil A Textbook of Medicine, S. 673 Philadelphia 1948 — 171 EBBSTEIN HARKAVY, J. wechselfkrank und SOLOWOW N, C. W., und ALLIN, K. D., a, O. M., und T. Biochem G. J. Amer Med Ass 152 (1953), 37 — 180 KUZELL, W. C., SCHAFFARZICK, R. W., NAUGLER, W. E. GAUDIN, G., MANKLE, E. A., und BROWN, B. Amer J Med 16 (1954), 212 — 181 NICOLAÏER, und DOHRN, M. Dtsch Arch klin Med 111 (1908), 331 — 182 DORRIS, M. Zschr klin Med 74 (1912), 445 — 183 STARKENSTEIN, E. Naunyn Schmiedeberg's Arch exper Path 65 (1911), 177 — 184 MARSHALL, E. K. jr., BLANCHARD, K. C., und DEARBORN, E. H. Bull Johns Hopkins Hosp 86 (1950), 83, 89, 87 (1950), 96 — 185 JENNINGS, G. H. Rev Chron Rheumat Dis 3 (1937), 106 — 186 GUTMAN, A. B. Bull NY Acad Med 27 (1951), 144 — 187 PASCALE, L. R., DUBIN, A., und HOFFMANN, W. S. J. Amer Chem Soc 149 (1952), 1188 — 188 BROVSKY, D., DUBIN, A., und KRISNER, D. S. Amer J Med 18 (1955), 259 — 189 BUCHBORN, C., und WENK, M. Klin Wschr 11 (1954), 564 — 190 LIEBERMAN, I., KORNBERG, A., und SIMMS, E. S. J. Biol Chem 210 (1955), 403, J. Amer Chem Soc 76 (1954) 2844 — 191 LIEBERMAN, I. J. Amer Chem Soc 77 (1955) 2661 — 192 CARTER, C. E. Annual Rev Biochem 25 (1956), 134 — 193 GRABIG
- Biochim biophysica acta 16 (1955), 616 — 200 LANNING M. C., und COHEN, S. S. J. Biol Chem 216 (1955) 413 — 201 KOZLOFF, L. M. Sympos Quant Biol, Cold Spring Harbor 18 (1953), 209 — 202 MATTHEWS, R. E. F. Nature 171 (1953), 1065 — 203 ZOLLNER, N. Dtsch med Wschr 81 (1956), 1997

Die Behandlung der Gicht mit Heparin, Goldsalzen, Kupfersalzen, Radium, Antihistaminica oder Thymin wurde versucht. Obwohl Erfolge angegeben werden, sind die mitgeteilten Zahlen nicht überzeugend.

Als *allgemeine Maßnahme* bei der Behandlung des *Gichtanfalles* ist bereits vor Eintritt der Colchicinwirkung für ausreichende Schmerzstillung zu sorgen, unter Umständen können Opiate hierfür notwendig werden. Die sorgfältige Lagerung des betroffenen Gelenkes, am besten bei Bettruhe, spielt eine wichtige Rolle, durch Schienen oder Spreukissen sollte man für Fixation. Den Druck der Zudecke vermindere man durch entsprechende Schürme. Den meisten Patienten bringt trockene oder feuchte Wärme eine deutliche Erleichterung, manche Patienten reagieren auf kalte Kompressen besser. Bei Gichtanfällen im Bein sollte die Bettruhe eine Zeitlang fortgeführt werden, da vorzeitige Belastung ein Wiederaufflammen des Prozesses hervorrufen kann.

Die *allgemeine Behandlung* der chronischen *gichtischen Arthritis* besteht in Physiotherapie, vor allem Wärme und Massage. Einige Badeorte haben eine bemerkenswerte Vollkommenheit in der physikalischen Therapie erreicht und können deshalb empfohlen werden. Trinkkuren mit alkalischen Wassern sind nicht wertvoller als Kuren mit Leitungswasser. Chronisch ulcerierende Tophi müssen ausgeschält werden. Bei sorgfältiger Wundtoilette tritt meist primäre Heilung ein. Werden Tophi der Schleimbeutel oder der Sehnencheiden inzidiert, so entstehen oft Fisteln, die durch die unausheilliche Sekundärinfektion das benachbarte Gelenk gefährden.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

JOYES W. Nucleic Acids 2. Auflage London 1920 — LEVENE, P. A. und BASS L. W. Nucleic Acids, A. C. S. Monograph Series New York 1931 — TIPSON R. S. The Chemistry of the Nucleic Acids 1. ed. 1937 2. ed. 1939 — CHAMBERLAIN R. Nucleic Acids 1939 — J. Biol. Chem. 131 (1939) 1—100

— ZIFF, H. Der Stoffwechsel der Purine
Physiologische Chemie Der Stoffwechsel

Einzel Darstellungen

1. LEVENE, P. A. und BASS L. W. Nucleic Acids 2. Auflage London 1920 — LEVENE, P. A. und BASS L. W. Nucleic Acids, A. C. S. Monograph Series New York 1931 — TIPSON R. S. The Chemistry of the Nucleic Acids 1. ed. 1937 2. ed. 1939 — CHAMBERLAIN R. Nucleic Acids 1939 — J. Biol. Chem. 131 (1939) 1—100
— ZIFF, H. Der Stoffwechsel der Purine
Physiologische Chemie Der Stoffwechsel
HAUSER S. J. J. Biol. Chem. 192 (1951) 715 — 4 FISCHER, E. Untersuchungen in der Puringruppe 1882—1906 Berlin 1906 — 5 JORDAN, D. O. Nucleic Acids Purines and Pyrimidines Annual Rev. Biochem. 21 (1952) 209 — 6 LOFGREN, N. und LIVING, B. Acta Chem. Scand. 11 (1953) 45 — 7 RICHARDS, M. Rev. 27 (1953) 1000 — 8 W. — G. R. und COLWICK, J. W. VON DE 11 LEVENE 43 (1910) 3 83 (1929) 7 54 (1922) 5 HAUSER, S. 16 BIELSCH 11 Zschr. phys. Zschr. physiol. Chem. 191 (1929), 130 — 11 TODD, A. R. J. Chem. Soc. (1946), 647,
44 Thannhausers Lehrbuch

Die Behandlung der Gicht mit Heparin, Goldsalzen, Kupfersalzen, Radium, Antihistaminica oder Thiamin wurde versucht. Obwohl Erfolge angegeben werden, sind die mitgeteilten Zahlen nicht überzeugend.

Als *allgemeine Maßnahme* bei der Behandlung des *Gichtanfalles* ist bereits vor Eintritt der Colchicinwirkung für ausreichende Schmerzstillung zu sorgen. Unter Umständen können Opiate hierfür notwendig werden. Die sorgfältige Lagerung des betroffenen Gelenkes am besten bei Bettruhe spielt eine wichtige Rolle; durch Schienen oder Spreukissen sollte man für Fixation sorgen. Den Druck der Zudecke verhindern durch entsprechende Schirme. Den meisten Patienten bringt trockene oder feuchte Wärme eine deutliche Erleichterung; manche Patienten reagieren auf kalte Kompressen besser. Bei Gichtanfällen im Bein sollte die Bettruhe eine Zeitlang fortgeführt werden, da vorzeitige Belastungen Wiederaufflammen des Prozesses hervorrufen kann.

Die *allgemeine Behandlung der chronischen gichtischen Arthritis* besteht in Physiotherapie vor allem Wärme und Massage. Einige Badeorte haben eine bemerkenswerte Vollkommenheit in der physikalischen Therapie erreicht und können deshalb empfohlen werden. Trinkkuren mit alkalischen Wässern sind nicht wertvoller als Kuren mit Leitungswasser. Chronisch ulcerierende Tophi müssen ausgeschält werden. Bei sorgfältiger Wundtoilette tritt meist primäre Heilung ein. Werden Tophi der Schleimbeutel oder der Sehnenscheiden inzidiert, so entstehen oft Fisteln, die durch die unausbleibliche Sekundärinfektion das benachbarte Gelenk gefährden.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

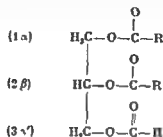
JONES W. Nucleic Acids 2. Auflage London 1920 — LEVENE P. A. und BASS L. W. Nucleic Acids, A. C. S. Monograph Series New York 1931 — TIPSON R. H. The Chem

Einzel Darstellungen

GOLOWICK S. P. und LIOTTE W. M. J. Amer. Chem. Soc. 55: 452, 1933
W. VON DER SEIPEN S. und
11 LEVENE P. A. und JACO
41 (1910) 3150 — 12 LEVE
81 (1929) 793 — 13 DAVIS
54 (1922) 595 — 14 FISCHER
HAUSER S. J. und ANGERMAYR
16 DIELSCHOWSKY F. und I
Zschr. physiol. Chem. 221 (19
Zschr. physiol. Chem. 141 (1929) 130 — 17 TODD A. H. J. Chem. Soc. (1946), 647

der Wende des Jahrhunderts nimmt die Biochemie der Fette einen ständig zunehmenden Aufschwung

Die wichtigsten Vertreter der eigentlichen Fette, *Neutralfette*, sind die *Triglyceride* Ester des Glycerins mit drei Molekulan Fettsäure Sind die Fettsäuren bekannt so kann eine Benennung nach ihrer Art erfolgen, also Tristearin, Triolein usw., doch sind Triglyceride, die drei gleiche Fettsäurereste enthalten, vermutlich selten



Daneben kommen Diglyceride und Monoglyceride vor, von welchen je zwei Isomere existieren, nämlich 1,2($\alpha\beta$) und 1,3($\alpha\gamma$) Diglyceride sowie 1(α) und 2(β) Monoglyceride

Am Aufbau des Warmbluterkörpers und der meisten Pflanzenfette sind in quantitativ wichtigen Mengen aus der großen Zahl der Fettsäuren nur verhältnismäßig wenige beteiligt, die alle eine *unverzweigte Kette* und eine *gerade Zahl von Kohlenstoffatomen* besitzen Die Fettsäuren können als Kohlenwasserstoffe aufgefaßt werden die an einem Kettenende eine Carboxylgruppe tragen, entsprechend den Kohlenwasserstoffen gibt es gesättigte und ungesättigte Fettsäuren außerdem kommen Fettsäuren mit einer Hydroxylgruppe an C 2 vor Die Zusammensetzung der Neutralfette des Warmbluterkörpers ist von einer sehr großen Zahl von Faktoren abhängig (Tierart, Organ, Ernährungsbedingungen) so daß eine Herkunftsbezeichnung (z B Leberfett Butterfett) ein Fett nur sehr ungenügend charakterisiert und eine chemische Definition vorzuziehen ist

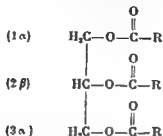
Mit zunehmender Kettenlänge steigt der Schmelzpunkt der Fettsäuren und damit auch der ihrer entsprechenden Glyceride Daneben hat die Zahl der Doppelbindungen einen großen Einfluß auf den Aggregatzustand Je stärker ungesättigt eine Fettsäure ist, desto tiefer liegt ihr *Schmelzpunkt* Dies zeigt ein Vergleich der C_{18} Säuren von denen die gesättigte Stearinsäure bei 69° , die einfach ungesättigte Ölsäure bei 1° schmelzen, während die zwei beziehungsweise dreifach ungesättigten Linol und Linolensäuren bei 0° noch flüssig sind Ob ein Fett flüssig, weich oder hart ist hängt demnach von der Kettenlänge, besonders aber vom Sättigungsgrad der Fettsäure bestandteile ab Der niedrige Schmelzpunkt der pflanzlichen Öle hat seinen Ursprung in einem verhältnismäßig hohen Gehalt ungesättigter Triglyceride oder, wie Couvreur schreibt: Der wesentliche Unterschied zwischen Baumwollöl und Talg ist die Abwesenheit einiger Wasserstoffatome in ersterem Die bei der Herstellung von Margarine und gewissen Kuchenfetten angewendete Hydrierung von Pflanzenölen führt je nach Vollständigkeit, zu mehr oder weniger festen Produkten und wird deshalb als *Härtung* bezeichnet

Die Fettsäuren sind sehr *schwache Säuren* mit Dissoziationskonstanten (pK) um 6,7 Ihre Salze nennt man *Seifen* Die Alkaliseifen zeichnen sich dadurch aus daß sie mit Wasser gern kolloidale Lösungen bilden während die Seifen der Erkaltsäuren in Wasser nicht löslich sind

- Biochem J 50 (1953) 384 KALCKAR H M McNUTT W S HOFF JØRGENSEN E
 Biochem J 50 (1952) 397 — 78 BROWN O B ROLL P M PLETTL A A und CAVALIERE
 L F J Biol Chem 172 (1948) 469 — 79 BROWN G B BENDICH A ROLL P M und
 . . .
 . . .
 BROWN G B J Biol Chem 177 (1949) 565 — 85 PLETTL H A und SCHOENHEIMER
 R J Biol Chem 153 (1944) 203 — 86 BROWN O B Ann Rev 22 (1953) 141 —
 87 OSOOND F E TIVET H DAVIDSON K H SRAMAN V J LA J G DUFEST M L
 KLOBUCHER V und HUGHES M E Cancer 5 (1952) 331 — Iwanoff L Zschr
 physiol Chem 39 (1903) 31 — 89 LEVENE P A und MEDIGRECEANO F J Biol Chem 9
 (1911) 65 375 389 — 90 JONES W J Biol Chem 12 (1912) 31 — 91 DUBOS R J
 und THOMPSON R II J Biol Chem 124 (1938) 501 — 92 KUNITZ M J Gen
 Physiol 24 (1940) 15 — 93 ZOLLNER N und FELLIG J Amer J Physiol 173 (1953)
 223 — 94 BROWN D M DEKKER C A und TODD A R J Chem Soc (1952) 2715 —
 95 ZAMENHOF S In Phosphorus Metabolism 2 Band S 301 Baltimore 1952 — 96 MAVER
 M E und GRECO A E J Biol Chem 181 (1949) 861 — 97 LASKOWSKI M STYBERL
 E A ALKA R und WATSON P Biochim biophysica acta 13 (1954) 595 — 98 BRUGSCH O
 und SCHITTENHELM A Nucleinstoffwechsel und seine Störungen Jena 1910 — 99 SORTZBERG
 F und ISRAHIM J Zschr physiol Chem 23 (1902) 1 — 100 THANNHAUSER S J und BOV
 NES A Zschr physiol Chem 91 (1914) 336 — 101 THANNHAUSER S J und DORFMULLER
 G Zschr physiol Chem 102 (1918) 148 — 102 SIVÉN V O Pflügers Archiv 145 (1912) 283 —
 103 FRANKE W und HAHN G E Zschr physiol Chem 301 (1955) 90 Dort weitere Lite
 ratur — 104 ALLENOW H Biochem J 50 (1952) 404 — 105 PHILIPS F S THIERACH J B
 und BENDICH A J Pharmacol Exper Therap 101 (1952) 20 — 106 LUCKE H Zschr
 exper Med 76 (1931) 188 — 107 DRUZEL H J jr J Biol Chem 60 (1924) 749 —
 108 CERECEDO L R J Biol Chem 93 (1931) 283 — 109 HAYASHI O und KORNBERG
 A J Biol Chem 197 (1952) 717 — 110 LARA F J S J Bact 64 (1952) 271 —
 111 FINK R HENDERSON R B und FINK R M J Biol Chem 197 (1952) 441 —
 112 FINK R M FINK K und HENDERSON R B J Biol Chem 201 (1953) 349 —
 113 FINK R MERRITT A J und ERLICH A Arch Biochem Biophys 35 (1952) 468 —
 114 THUDICHUM J L W Grundzüge der anatomischen und klinischen Medizin Berlin
 1886 — 115 KRUGER M und SALOMON G Zschr physiol Chem 26 (1898/99)
 367 — 116 KRÜGER M Ber 32 (1899) 2818 3376 — 117 POLLISTER A W und
 RIS H Sympos Quant Biol Cold Spring Harbor 12 (1947) 147 — 118 GRUND
 MANN L und MARQUART H Naturwissensch 40 (1953) 557 — 119 FELC S R, und
 HOWARD A Exper Cell Res Suppl 2 (1952) 269 — 120 METAIS P CUNY S und
 MANDEL P Compl rend soc Biol 145 (1951) 1235 — 121 BRACHET J Arch Biol 33
 (1941) 20 — 122 CASPERSSON T Sympos Soc Exper Biol 1 (1947) 127 — 123 HAM
 MARSTEN I In Isotopes in Biochemistry Philadelphia 1951 — 124 GALE D F
 Advances Protein Chem 8 (1953) 407 — 125 . . .
 721 30 50 (1955) 661 675 —
 LE CLERC J und VANDERHAR
 174 (1954) 846 — 128 Hot . . .
 Baltimore 1952 — 129 KNIGT
 M R L Science 120 (1954)
 cati . . . New York 1953 — 132 . . .
 TENHORN A und BENDIX E
 Chem 101 (1933) 111 — 135 BROCHYEN MORTENSEN K Actamed Scand Suppl 81 (1937) —
 136 BLOCK W D und GEIS C J Biol Chem 164 (1947) 717 — 137 PRATERORIS
 E deand J Clin Laborat Invest 1 (1919) 222 — 138 LOUS P und SYLVEST O Scan
 J Clin Laborat Invest 6 (1954) 40 — 139 BENEDICT J D ROCHER M YL T F
 BIER E J GUTMAN A H und STETTER D jr Metabolism 1 (1952) 3 — 140 BEN
 DICT J D YL T F BIER E J GUTMAN A B und STETTER D jr J Clin Invest
 32 (1953) 775 — 141 BIER E J YL T F BENEDICT J D GUTMAN A B und
 STETTER D jr J Clin Invest 32 (1953) 778 — 142 YL T F WASSERMAN L R
 BENEDICT J D BIER E J GUTMAN A H und STETTER D jr Amer J Med 15
 (1953) 845 — 143 MILLER A F und BALER W Proc Soc Exper Biol Med 52 (1953)

der Wende des Jahrhunderts nimmt die Biochemie der Fette einen ständig zunehmenden Aufschwung

Die wichtigsten Vertreter der eigentlichen Fette, *Neutralfette*, sind die *Triglyceride* Ester des Glycerins mit drei Molekulan Fettsäure. Sind die Fettsäuren bekannt, so kann eine Benennung nach ihrer Art erfolgen, also Tristearin, Triolein usw., doch sind Triglyceride, die drei gleiche Fettsäurereste enthalten, vermutlich selten



Daneben kommen Diglyceride und Monoglyceride vor, von welchen je zwei Isomere existieren nämlich 1,2($\alpha\beta$) und 1,3(α,α') Diglyceride sowie 1(α) und 2(β) Monoglyceride

Am Aufbau des Warmbluterkörpers und der meisten Pflanzenfette sind in quantitativ wichtigen Mengen aus der großen Zahl der Fettsäuren nur verhältnismäßig wenige beteiligt, die alle eine *unverzweigte Kette* und eine *gerade Zahl von Kohlenstoffatomen* besitzen. Die Fettsäuren können als Kohlenwasserstoffe aufgefaßt werden, die an einem Kettenende eine Carboxylgruppe tragen, entsprechend den Kohlenwasserstoffen gibt es gesättigte und ungesättigte Fettsäuren; außerdem kommen Fettsäuren mit einer Hydroxylgruppe an C 2 vor. Die Zusammensetzung der Neutralfette des Warmbluterkörpers ist von einer sehr großen Zahl von Faktoren abhängig (Tierart, Organ, Ernährungsbedingungen), so daß eine Herkunftsbezeichnung (z. B. Leberfett, Butterfett) ein Fett nur sehr ungenügend charakterisiert und eine chemische Definition vorzuziehen ist.

Mit zunehmender Kettenlänge steigt der Schmelzpunkt der Fettsäuren und damit auch der ihrer entsprechenden Glyceride. Daneben hat die Zahl der Doppelbindungen einen großen Einfluß auf den Aggregatzustand. Je stärker ungesättigt eine Fettsäure ist, desto tiefer liegt ihr *Schmelzpunkt*. Dies zeigt ein Vergleich der C_{18} -Säuren, von denen die gesättigte Stearinsäure bei 69°, die einfach ungesättigte Ölsäure bei 17° schmelzen, während die zwei beziehungsweise dreifach ungesättigten Linol- und Linolensäuren bei 0° noch flüssig sind. Ob ein Fett flüssig, weich oder hart ist, hängt demnach von der Kettenlänge, besonders aber vom Sättigungsgrad der Fettsäurebestandteile ab. Der niedrige Schmelzpunkt der pflanzlichen Öle hat seinen Ursprung in einem verhältnismäßig hohen Gehalt ungesättigter Triglyceride oder wie Couvert schreibt: Der wesentliche Unterschied zwischen Baumwollöl und Talg ist die Abwesenheit einiger Wasserstoffatome in ersterem. Die bei der Herstellung von Margarine und gewissen Kuchenfetten angewendete Hydrierung von Pflanzenölen führt je nach Vollständigkeit, zu mehr oder weniger festen Produkten und wird deshalb als *Härtung* bezeichnet.

Die Fettsäuren sind sehr *schwache Säuren* mit Dissoziationskonstanten (pK) um 6,7. Ihre Salze nennt man *Seifen*. Die Alkaliseifen zeichnen sich dadurch aus, daß sie mit Wasser gern kolloidale Lösungen bilden, während die Seifen der Erdalkalien in Wasser nicht löslich sind.

Stoffwechsel der Neutralfette und Fettsäuren

Von

Vepomuk Zollner

durch Ziffern, wobei der Kohlenstoff der Carboxylgruppe mit 1 bezeichnet wird oder durch griechische Buchstaben, wobei das dem Carboxylkohlenstoff nächststehende C Atom als α -ständig anzusehen ist, C α und C 2 sind demnach identisch, die Bezeichnung der Position durch Ziffern ist aber vorzuziehen

Die ungesättigten Fettsäuren werden nach dem gleichen Prinzip wie die gesättigten benannt, das Vorhandensein einer Doppelbindung wird durch die Endung -*ensäure* angedeutet.

decensäure ist. Um deutlicher zu machen, daß die Zahl die Doppelbindung bezeichnet, ziehen manche Autoren Δ^9 -, oder auch $\Delta^{9,10}$ Octadecensäure vor. Mehrere Doppelbindungen werden durch Einschub des entsprechenden Zahlwortes vor -en angegeben, die Lage der Doppelbindung entsprechend obiger Erörterung. So ist die Linolsäure $\Delta^{9,12}$ -Octadecadiensäure, die Linolensäure $\Delta^{9,12,15}$ Octadecatriensäure. Die Konzentration von ungesättigten Fettsäuren in einem Fett wird durch die Jodzahl ausgedrückt. Sie beruht auf der Fähigkeit von Doppelbindungen, Halogen zu addieren entsprechend der Reaktion



Die Bestimmung der Jodzahl erfolgt heute meist durch die Addition von Brom; die Ergebnisse werden aber immer noch auf Jod umgerechnet und in Gramm Jod pro hundert Gramm Fett angegeben. Die Jodzahlen der Fette von Warmblutern schwanken zwischen 20 und 70, die der meisten Pflanzenöle zwischen 70 und 200.

Durch die Doppelbindung ist weiterhin die Möglichkeit einer *cis trans* Isomerie geschaffen. So ist Ölsäure die *cis*-Form der Δ^9 -Octadecensäure, während die Elaidinsäure die *trans* Form darstellt (Abb. 110). Im allgemeinen herrschen die *cis* Formen vor, im Magen der Wiederkäuer kommt es dagegen durch bakterielle Einwirkung zur Bildung der *trans* Formen (63). Für die mehrfach ungesättigten Fettsäuren kommen mehrere *cis trans* Isomeren in Betracht, doch ist es nicht geklärt, welche dieser Formen den natürlichen Säuren zukommt. Einige mehrfach ungesättigte Fettsäuren, nämlich Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure und Clupanodonsäure, können vom Tierkörper nicht synthetisiert werden und sind deshalb als *essentielle Fettsäuren* anzusprechen.

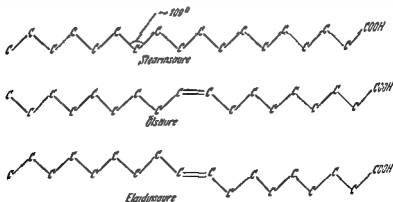


Abb. 110 Schematische Darstellung der räumlichen Gruppierung der C Atome in Stearinsäure, Ölsäure und Elaidinsäure

Als *Fette* bezeichnet man im deutschen Sprachgebrauch Verbindungen aus Glycerin und Fettsäuren, *Lipide* werden fettartige Substanzen genannt, die entweder neben Glycerin noch andere Stoffe meist polarer, wasserlöslicher Art enthalten (z. B. Phosphat oder stickstoffhaltige Basen) oder Verbindungen anderer Alkohole (z. B. Sphingosin) sind. Von einigen Autoren werden auch das Cholesterin, seine Verwandten und Verbindungen sowie die Carotinoide den Lipiden zugerechnet. Im englischen Sprachgebrauch umschließt der Begriff „lipids“ alle diese Stoffgruppen. Die chemischen und physikalisch-chemischen Überlegungen, die diesen verschiedenartigen Klassifikationen zugrunde liegen, gehen von der Frage aus, ob die Eigenschaften der Fette und Lipide ähnlich oder unähnlich sind. Für den Arzt ist es in erster Linie von Bedeutung, ob die Stoffwechsel dieser Substanzen eng verwoben sind oder weitgehend eigene Wege gehen. Diese Frage kann heute noch nicht eindeutig entschieden werden. Betrachtet man das kenntnismäßige Gesicherte, so scheint es, daß nur verhältnismäßig wenige (wenn auch möglicherweise sehr wichtige) Berührungspunkte bestehen. Die Neutralfette sind mengenmäßig bei weitem die wesentlichsten fettigen Bestandteile der Nahrung und der Fettdépôts, die Probleme ihres Stoffwechsels betreffen Verdauung und Resorption sowie Fragen des Transportes im Blut und der Ablagerung in den Dépôts. Die Lipide (Glycerinphosphatide und Verbindungen des

lich kommen ihm auch eigene Funktionen zu

Der Stoffwechsel der *Fettsäuren* führt in das Gebiet der biologischen Oxydationen. Mit dem Stoffwechsel des Neutralfettes ist der Fettsäurestoffwechsel eng verbunden, da das Neutralfett als Fettsäurereservoir angesehen werden kann. In den Lipiden stellen die Fettsäuren einen wichtigen Baubestandteil dar. Sie sind zum großen Teil auch für die charakteristische Löslichkeit aller Fette und Lipide in organischen Lösungsmitteln verantwortlich und für die biologisch sehr wichtige Löslichkeit der Fette und Lipide ineinander. Von manchen Autoren ist das häufige Parallelgehen aller Fett- und Lipoidfraktionen im Plasma als Ausdruck einer engen Verbindung ihrer Stoffwechsel angesehen worden, es ist aber viel wahrscheinlicher, daß es ein Ausdruck der gegenseitigen Löslichkeit der Fette und Lipide ist. Bei einer Reihe von Krankheiten gehen die Fett- und Lipoidgehalte des Serums nicht parallel, auch dies weist auf die Unabhängigkeit der verschiedenen Stoffwechsel hin.

Chemie der Fette und Fettsäuren

M. E. CHEVRELL ist als der Pionier der Chemie der Fette anzusehen. In einer im Jahre 1823 erschienenen Schrift (1) beschrieb er die Spaltprodukte Glycerin und verschiedene Fettsäuren, nämlich Ölsäure und Stearinsäure, außerdem einige kurzkettige Fettsäuren des Butterfettes. Die von CHEVRELL beschriebene Margarinsäure erwies sich später als Gemisch von Stearinsäure und der von FREMY entdeckten Palmitinsäure. Den Fortschritten in der Chemie der Fette standen aber zunächst methodische Hindernisse im Wege. Die Trennung der wasserunlöslichen, strukturell sehr ähnlichen Fettsäuren und ihre Kristallisation gelang nicht, und erst seit

Fettsäure nicht ausgetauscht werden kann (BORGSTROM). Die Geschwindigkeit dieser Austauschvorgänge hängt von der Natur der freien Fettsäure ab. Calcium hemmt den Neuaufbau von Fettsäuren in Glyceride. Eine Resynthese aus Glycerin und Fettsäuren ist nicht nachzuweisen. Die Fettspaltung durch Pancreaslipase führt vorwiegend über das 1,2-Diglycerid zu 2- und, in geringerem Maße, zu 1-Monoglyceriden (32).

	Lipase	
a Triglycerid	\longleftrightarrow	1,2 Diglycerid + Fettsäure
b ₁ 1,2 Diglycerid	\longleftrightarrow	2 Monoglycerid + Fettsäure
b ₂ 1,2 Diglycerid	\longrightarrow	1 Monoglycerid + Fettsäure
c Monoglycerid	\longrightarrow	Glycerin + Fettsäure

Die Bestimmung des Plasmaneutralfettes ist auf S. 622 (Tab. 80) besprochen. Sie erfolgt durch Bestimmung der Gesamtfettsäuren und Abzug der in den Phosphorlipoiden und Cholesterinestern gebundenen Menge. Die Differenz aus dem Wert für „Gesamtlipide“ und der Summe von Phosphorlipoiden und Cholesterinen gibt da gegen nur sehr unzuverlässige Ergebnisse.

Die Chylomicronen (auch Hämokronen genannt) sind kleinste Fetttropfen im Plasma, die diesem eine bereits mit bloßem Auge sichtbare Trübung verschaffen. Unter entsprechenden Bedingungen können sie mikroskopisch ausgezählt werden. Nach der Angabe von FRAZER stellen sie ein zuverlässiges Maß für den Neutralfettgehalt des Plasmas dar. Neuere Versuche haben zwar eindeutig ergeben, daß dies nicht immer der Fall ist, da im Verlauf der Fettresorption im Plasma emulsionsfördernde Substanzen wie Heparin auftreten können, doch kann für die Versuchsbefindungen FRAZERS eine gewisse Parallelität zwischen Chylomicronen und Neutralfett aus dem Chylus anerkannt werden. Grundsätzlich sind aber chemische Analysen der Chylomicronenzählung vorzuziehen.

Normale und pathologische Physiologie der Fette und Fettsäuren

Normale Resorption

Verglichen mit der Resorption der wasserlöslichen Aminosäuren und Kohlenhydrate bietet die Fettresorption die zusätzliche Frage, auf welche Weise der Körper die Resorption der wasserunlöslichen Fette, vor allem des Neutralfettes, bewerkstelligt. Hier stehen sich zwei Ansichten gegenüber, die auf verschiedenen ganz einfachen Erfahrungen beruhen. Nach Zufuhr von reichlich Fett in der Nahrung tritt eine sichtbare Trübung des Plasmas auf und man hat deshalb angenommen, daß der Übergang von Fett aus dem Darminnern, dem Chymus, in das Blut ohne Zwischenschaltung einer wasserlöslichen Stufe geschieht. Andererseits hat man aus den Beobachtungen, daß im Darm eine kräftige Lipase aus dem Pankreas wirksam ist und Seifen im allgemeinen viel wasserlöslicher sind als Fette, den Schluß gezogen, daß eine lipolytische Spaltung der Neutralfette ihrer Resorption vorausgeht. Eine endgültige Klärung der Probleme der Fettresorption steht immer noch aus. Die Bedeutung der autonomen rhythmischen Bewegung der Darmzotten (Villi) für die Resorption der Fette, auf die besonders VERZAR wieder hingewiesen hat, wird immer noch wenig gewürdigt. Über die Stoffe, die die Motilität der Villi beeinflussen, ist fast nichts bekannt. Sicher ist dagegen, daß Atrophie der Villi die Fettresorption beeinträchtigt.

Als *Fette* bezeichnet man im deutschen Sprachgebrauch Glycerin und Fettsäuren. *Lipide* werden fettartige Substanzen, neben Glycerin noch andere Stoffe (meist polarer, wasserlöslicher Phosphat oder stickstoffhaltige Basen) oder Verbindungen

chemischen und physikalisch-chemischen Überlegung die den

gehend eigene Wege gehen. Diese Frage kann heute noch nicht
den werden. Betrachtet man das kenntnismäßig Gesicherte

Ablagerung in den Depots Die Lipide (Glycerinphosphatid, Sphingosins) sind wichtige Zellbestandteile und daneben in
Vorgängen der Fettsäureoxidation verknüpft. Das Cholesterin
medikamentös beim Aufbau vieler Verbindungen mit dem
lich kommen ihm auch eigene Funktionen zu

Lösungsmitteln verantwortlich und für die biologisch sehr
Fette und Lipide ineinander. Von manchen Autoren ist das
aller Fett- und Lipidfraktionen im Plasma als Ausdruck
ihrer Stoffwechsel angesehen worden, es ist aber viel wahrer
Ausdruck der gegenseitigen Löslichkeit der Fette und Lipide
von Krankheiten gehen die Fett- und Lipidgehalte des Serums
dies weist auf die Unabhängigkeit der verschiedenen Stoffwech-

Chemie der Fette und Fettsäuren

W. I. CHEVRELL ist als der Pionier der Chemie der Fette anz-

Palmitinsäure Den Fortschritten in der Chemie der Fette als
methodische Hindernisse im Wege. Die Trennung der wasser-
mäßig sehr ähnlichen Fettsäuren und ihre Kristallisation gelangt

Der lipolytischen Theorie hat FRAZER (5) 1943 eine neue Hypothese entgegengestellt die in vielen Punkten die Ansichten MUNAKS wieder aufgreift. MUNAKS hatte bereits festgestellt, daß bei seinen Fistelhunden und seinem Fistelpatienten etwa zwei Drittel des Fettes einer Fettmahlzeit durch den Chylus abflossen, während das andere Drittel auf anderen Wegen in den Körper gelangte, vermutlich durch das Pfortadersystem.

FRAZER gab Olivenöl oder in Parallelversuchen äquivalente Mengen von Öl aus und Glycerin. Er stellte fest, daß nach der Gabe von Olivenöl die Lacteale milchgetrübt erscheinen und die Chylomicronenzahl im peripheren Blut hoch ist. Im Gegensatz dazu ergab der Versuch mit Ölsäure und Glycerin niedrige Chylomicronenzahlen in der Peripherie, außerdem waren die Lacteale relativ trübungslos. Weiterhin wurden bei der Verfütterung gefärbter Fette die Fettdepots gefärbt, während die Verfütterung äquivalenter Mengen gefärbter Fettsäuren und Glycerin zu einer intensiven Färbung der Leber führte. Unter den angewandten Versuchsbedingungen mußte also die Resorption der freien Ölsäure anders verlaufen als die des Olivenöls. Auf Grund dieser Versuche stellte FRAZER eine Theorie auf, nach der die Fettresorption auf zwei Wegen vor sich geht, nämlich sowohl durch eine *feintropfige Aufnahme* direkt in den Chylus (*particulate absorption*) als auch durch die *Resorption* von lipatisch abgespaltenen Fettsäuren in die Schleimbaut. Welcher der beiden Wege bevorzugt wird hängt von der Verteilung des im Darmlumen befindlichen Fettes zwischen einer öligen und einer wässrigen Phase des Chymus, also einem rein physikalisch-chemischen Phänomen ab („partition hypothesis“, Verteilungshypothese). Neutralfett geht mit auf Grund seiner Löslichkeitseigenschaften immer der öligen Phase an, während die kurzkettigen freien Fettsäuren die wässrige bevorzugen. Das Verhalten der langkettigen freien Fettsäuren ist uneinheitlich und wird vermutlich von der Natur der öligen Phase sowie von Begleitsubstanzen bestimmt. Dies erklärt z. B. die notorisch schlechte Reproduzierbarkeit von Versuchen mit Ölsäure. Im weiteren unterliegt dann die ölige Phase einer feintropfigen „particulate“ Resorption in den Chylus, während die wässrige Phase in die Pfortader gelangt. Im allgemeinen scheinen langkettige Fettsäuren in die ölige Phase zu gehen. Dafür sprechen Versuche mit ^{14}C -markierten Fettsäuren (17) und auch die Ergebnisse von TIDWELL (16), der nach Fütterung von Triglyceriden oder freien Fettsäuren gleiche Chylomicronenzahlen im Blut beobachtet hat. Eine mit der Verteilungshypothese gut vereinbare Aufteilung resorbiert freier Fettsäuren zwischen Chylus und Pfortader haben BOLLMANN und seine Mitarbeiter (18) beobachtet. Sie fanden, daß ^{14}C -markierte Stearinsäure zu mehr als 80% den Lymphweg einschlägt, während Caprinsäure beispielsweise zu weniger als 20% in der Lymphe beobachtet werden kann. Über die Ölsäure legten sie leider keine Befunde vor. Eine zu Unrecht FRAZER zugeschriebene Vereinfachung der Verteilungshypothese, nach der die Fettsäuren generell in das Pfortadersystem, die Neutralfette aber in die Lacteale abgegeben werden, ist dagegen abzulehnen. Die „partition“ nach FRAZER besteht nicht, wie einzelne Autoren angenommen haben, in einer Aufteilung des teilweise gespaltenen intraluminalen Fettes auf zwei Resorptionswege, sondern ist ein physikalisch-chemischer Verteilungsvorgang zwischen der feinemulgierten öligen und der wässrigen Phase des Chymus (55).

Die wichtigste Voraussetzung der Fettverdauung ist die Anwesenheit von *Pancreassaft* im Chymus. Vermutlich ist es die Wirkung der im *Pancreassaft* reichlich vorhandenen *Lipase*, welche diese Forderung der Resorption bewirkt, doch spielen daneben möglicherweise noch andere Faktoren eine Rolle. Man hat früher die Notwendigkeit der Lipasewirkung als Beleg dafür angesehen, daß allein das Spaltprodukt

Die Nomenklatur der Fettsäuren verwendet zunächst einmal die Namen, welche den Substanzen von ihren Entdeckern gegeben wurden. Daneben kann jede Fettsäure aber auch durch den ihr entsprechenden Kohlenwasserstoff gekennzeichnet werden, also Buttersäure gleichzeitig als n Butansäure, Palmitinsäure als n Hexadecansäure (siehe Tabelle 77). Die Numerierung der C-Atome geschieht entweder

Tabelle 77 Die wichtigsten Fettsäuren der tierischen Fette (nach KLENK und DEZEL)

	Name	Chemische Bezeichnung	Wichtige Vorkommen	Schmelzpunkt*
a) Gesättigte Fettsäuren				
C ₄	Buttersäure	n Butansäure	Butter	— 7,9
C ₆	Capronsäure	n Hexansäure	Butter Kokosnußöl	— 1,5 (— 3,9)
C ₈	Caprylsäure	n Octansäure		16,3
C ₁₀	Caprinsäure	n Decansäure		31,3
C ₁₂	Laurinsäure	n Dodecansäure	Milchfett, Lorbeer- kernöl	43,5
C ₁₄	Myristinsäure	n Tetradecansäure	Muskat } in nahezu nuß } allen	53,8 (54,4)
C ₁₆	Palmitinsäure	n Hexadecansäure	Speck } tierischen	62,5 (62,9)
C ₁₈	Stearinsäure	n Octadecansäure	Talg } Fetten	69,6
C ₂₀	Arachinsäure	n Eicosansäure	Fischöl, Erdnußöl	76,2 (75,3)
C ₂₂	Behensäure	n Docosansäure	Erdnußöl, Rapssamen	80,5 (80,0)
C ₂₄	Lignocerinsäure	n Tetracosansäure	die meisten natürl- chen Fette Cerebroside	84,7 (84,1)
b) Einfach ungesättigte Fettsäuren				
C ₁₄	Myristoleinsäure	Δ^9 Tetradecensäure	Milchfett, Depotfett	flüssig
C ₁₆	Palmitoleinsäure	Δ^9 Hexadecensäure	Fischöl	
C ₁₈	Ölsäure	Δ^9 Octadecensäure (cis)	Milchfett, Depotfett	— 1 (0)
C ₂₀	Vaccensäure	Δ^{11} Octadecensäure (trans)	Fischöl	12 bis 17 (13)
C ₂₂	Gadoleinsäure	Δ^{11} Docosensäure	die meisten Fette und Öle	3,5
C ₂₄	Erucinsäure	Δ^{13} Tetracosensäure	Sommerbutter	25
C ₂₆	Gadoleinsäure	Δ^{13} Docosensäure	Lebertran, Fischöl	25
C ₂₈	Nervensäure	Δ^{15} Tetracosensäure	Fischöl	
C ₃₀	Nervensäure	Δ^{15} Tetracosensäure	Cerebroside	
C ₃₂	Nervensäure	Δ^{15} Tetracosensäure	Haarfischöl	41,2 (42,7)
c) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren				
C ₁₈	Linolsäure	Δ^9, Δ^{12} Octadecadiensäure	Samenöl	— 5 bis — 12
C ₁₈	Linolensäure	$\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$ Octadecatrien- säure	Samenöl	— 14,5
C ₂₀	Arachidonsäure	Eicosatetraensäure	Leberfette	— 50
C ₂₂	Clupanodonsäure	Docosapentaensäure	Phosphorlipide	— 78
C ₂₂	Clupanodonsäure	Docosapentaensäure	Fischöl	
d) Oxyfettsäuren				
C ₂₄	Certhronsäure	Δ^9 Oxy n Tetracosensäure	Certhroside	100—101
C ₂₄	Oxy nervonsäure	Δ^9 Oxy Δ^{15} Tetracosen- säure	Cerebroside	65

* Soweit die Angaben differieren, sind die von DEZEL angegebenen Werte in Klammern gesetzt.

große von 1—2 μ), wurden dagegen nicht resorbiert. Damit sind die Befunde über die isoherte Resorption natürlicher Fette aus ihren Gemischen mit Kohlenwasserstoffen dahingehend aufgeklärt, daß nicht ihre Herkunft sondern ihre Emulgierbarkeit unter physiologischen Bedingungen für die Resorption entscheidend ist. Das Verhalten der Darmzellen gegenüber dem stoffwechselmäßig inerten Paraffin beweist, daß sie Fetttropfen aus dem Lumen in die Lacteale transportieren können ohne dabei eine chemische Reaktion mit der resorbierten Substanz einzugehen. Manche Nachuntersucher waren allerdings nicht in der Lage, die Frazer'schen Befunde zu bestätigen (13), während BERNHARD eine Mineralölresorption bis zu 25% fand (14).

Während die Wichtigkeit des Pancreassecretes für die normale Fettresorption kaum hoch genug veranschlagt werden kann, wird die Rolle der Galle meist überschätzt. Ihre emulsionsfördernde Eigenschaft und ihre aktivierende Wirkung auf die Lipase wurde bereits beschrieben, doch geht auch bei völliger Abwesenheit von Galle eine Fettresorption vor sich. Früher hatte WIELAND (15) angenommen, daß Verbindungen aus Cholsäure oder Deoxycholsäure und Fettsäuren, sog. Choleinsäuren, die relativ wasserlöslich sind, als Intermediärsubstanzen der Fettresorption in Frage kommen. Diese Theorie hat keine physiologische Bedeutung, da in der Galle lediglich konjugierte Gallensäuren vorkommen, die völlig andere physikalische Eigenschaften besitzen (53) (S. 701). VERZAR hat postuliert, daß an der Oberfläche der Schleimhautzellen eine Schicht Gallensalze liegt, die mit den Fettsäuren leicht diffusible Komplexe bilden. Nach Aufnahme dieser Komplexe in die Zelle sollten die Gallensäuren wieder in das Darmlumen zurückkehren, um ihre Rolle erneut zu übernehmen. Versuche, die Bedeutung der Galle in quantitativen Bilanzen zu klären, gehen wieder auf MUNK zurück, der Hunden mit Gallenfisteln Talg oder Speck sowie die daraus hergestellten Fettsäuren fütterte. Er fand, daß bei Abwesenheit der Galle die Fettsäuren besser resorbiert wurden als ihre Fette und kurzkettige Substanzen leichter als langkettige. So wurde Speck zu 65% resorbiert, seine Fettsäuren zu 73%, Talg nur zu 30%, seine Fettsäuren zu 42%. Beim Menschen fand SCHWIDT ungefähr 6% Ausnutzung der Fettzufuhr. Für die Fettaufnahme ist Galle also dann wichtig, wenn die Kost Fettsäuren mit hohen Schmelzpunkten enthält. In frischer Galle sind Fette besser löslich als in Lösungen reiner gallensaurer Salze.

Andere physiologische Substanzen, z. B. Phosphorlipide und Cholesterin, mögen an der Fettresorption Anteil haben. Es ist aber unwahrscheinlich, daß die Aufnahme der Fettsäuren in die Schleimhautzelle als Phosphatid oder Cholesterinester erfolgt. Eine weitere wichtige Frage ist die Resorption von Fetten in Anwesenheit anderer physiologischer Nahrungsbestandteile. Hierüber gibt es noch sehr wenige Arbeiten, obwohl diesem Problem zweifellos große praktische Bedeutung zukommt. Auch die Sauerstoffversorgung der Darmwand spielt eine große Rolle, und bereits mäßige Verminderungen des Partialdruckes auf etwa 60 mm Hg schränken die Fettresorption merkbar ein (19).

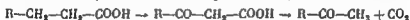
Störungen der Fettresorption

CLAUDE BERNARD hat bereits 1856 gesagt, daß das Pancreassecret für die Resorption von Fetten von großer Bedeutung ist. Erst 1909 gelang es aber PRATT (20) am Hunde den eindeutigen Nachweis dafür zu erbringen, daß Unterbrechung der Ausführungsgänge des Pankreas zu einer starken Verminderung der Resorption von Eiweiß und Fett führt. Diarrhoe ist ein weiteres wichtiges Symptom des Verschlusses des Ductus pancreaticus. Die Absetzung von zwei oder mehr voluminösen und ungeformten Stühlen täglich ist meist ein Hinweis auf eine schwere Insuffizienz des Pan-

In den Fetten der Fettdépôts der Warmblüter stellen Palmitinsäure Stearinsäure und Ölsäure mehr als 90% der Gesamtfettsäuren wobei die Ölsäure meist mengenmäßig überwiegt. Daneben werden kleine Mengen Linolsäure und Palmitoleinsäure gefunden. Auch in der Milch überwiegen Ölsäure Palmitinsäure und Stearinsäure (65—90%) doch kommen daneben die niedrigeren Homologen einschließlich der Buttersäure in Konzentrationen von 11% (Myristinsäure) bis herab zu weniger als 1% (Caprylsäure) vor. Neuerdings wurden vor allem von SHORLAND und HANSEN, auch verzweigte und ungeradzahlige Fettsäuren in Depot- und Butterfett gefunden (61). Die Zusammensetzung des Körperfettes ist nach KLENK (2) von der am Ablagerungsort herrschenden Temperatur abhängig. Hohe Temperaturen (Körperrinneres) begünstigen die Ablagerung gesättigter Fettsäuren. In der Subcutis werden Fette mit höherer Jodzahl abgelagert. Auch die hohen Jodzahlen der Kaltblüterfette (Dorsch lebertran 150—180 dagegen Hammeltalg 31) weisen auf diese Zusammenhänge hin. Bei Warmblütern und Poikilothermen in warmer Umwelt ist die Zusammensetzung des Depotfettes daneben vornehmlich durch das Nahrungsfett bestimmt (62).

Die Löslichkeit der Fette entspricht der der Fettsäuren. Biologisch wichtig ist die Löslichkeit fester Neutralfette in flüssigen. Mit den meisten Lipoiden und Neutralfette gut mischbar. In Wasser sind Neutralfette unlöslich. Dagegen lassen sie sich in Seifenlösungen leicht emulgieren.

Das Ranzigwerden der Fette kann verschiedene Ursachen haben. Die Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren können durch Sauerstoff vor allem unter dem Einfluß des Lichtes gespalten werden wodurch Aldehyde entstehen (oxydatives Ranzigwerden). Aus Butter kann bei längerem Stehen Buttersäure die widerlich riecht freigesetzt werden (hydrolytisches Ranzigwerden). (Die Buttersäure kann durch sorgfältiges Auswaschen mit Natriumbicarbonat oder Durchblasen von Dampf durch die geschmolzene Butter entfernt werden.) Pilze bauen die niedrigeren Homologe der gesättigten Fettsäuren beginnend mit der Myristinsäure zu Methylketonen ab (ketonisches Ranzigwerden) die Grundlage der Reifung mancher Käsearten).



Die chemische Hydrolyse der Neutralfette geschieht durch Erhitzen mit Wasser und einem Katalysator kann aber auch schon durch Behandlung mit überhitztem Wasserdampf erfolgen. Als Katalysator kommt in erster Linie Alkali in Frage das jedoch durch die freiwirdenden Fettsäuren unter Bildung fettsaurer Salze (Seifen) neutralisiert wird und deshalb im Überschuß zugesetzt werden muß. Die alkalische Hydrolyse wird auch Verseifung genannt. Industriell wird zur Fettspaltung Twitcheills Reagens eine Mischung starker organischer Säuren verwendet. Die fermentative Spaltung der Neutralfette geschieht durch die Lipasen. Diese Fermente sind nahezu spezifisch für die Ester einwertiger Alkohole und sollten nicht verwechselt werden mit den Esterasen welche die Ester einwertiger Alkohole spalten. Die Geschwindigkeit der Spaltung durch Lipasen hängt von der Natur der zu spaltenden Fette ab ihrem Dispersionsgrad und der Anwesenheit einiger Substanzen darunter Gallensäure Salze und Calcium. Die Wirkung einiger Lipasen wird auch von Heparin beschleunigt (58) vermutlich durch dessen Einfluß auf den Emulgierungszustand der Fette. Die Reaktionsprodukte der lipatischen Fettspaltung in vitro sind Glycerin und da das pH Optimum bei 8 liegt Seifen daneben geringe Mengen Mono- und Diglyceride. Bis zur Herstellung des Endzustandes der Hydrolyse kommt es zu einem regen Austausch zwischen den Glyceriden und den freien Fettsäuren in der 1 und 3 Stellung des Glycerins (3) während die am zweiten Kohlenstoffatom veresterte

große von $1-2\mu$) wurden dagegen nicht resorbiert. Damit sind die Befunde über die isolierte Resorption natürlicher Fette aus ihren Gemischen mit Kohlenwasserstoffen dahingehend aufgeklärt, daß nicht ihre Herkunft sondern ihre Emulgierbarkeit unter physiologischen Bedingungen für die Resorption entscheidend ist. Das Verhalten der Darmzellen gegenüber dem stoffwechselmäßig inerten Paraffin beweist, daß sie Fetttropfen aus dem Lumen in die Lacteale transportieren können ohne dabei eine chemische Reaktion mit der resorbierten Substanz einzugehen. Manche Nachuntersucher waren allerdings nicht in der Lage, die Frazerschen Befunde zu bestätigen (13) während BERNHARD eine Mineralölresorption bis zu 25% fand (14).

Während die Wichtigkeit des Pancreassecretes für die normale Fettresorption kaum hoch genug veranschlagt werden kann, wird die Rolle der Galle meist überschätzt. Ihre emulsionsfördernde Eigenschaft und ihre aktivierende Wirkung auf die Lipase wurde bereits beschrieben, doch geht auch bei völliger Abwesenheit von Galle eine Fettresorption vor sich. Früher hatte WIELAND (15) angenommen, daß Verbindungen aus Cholsäure oder Deoxycholsäure und Fettsäuren, sog. Choleinsäuren, die relativ wasserlöslich sind, als Intermediärsubstanzen der Fettresorption in Frage kommen. Diese Theorie hat keine physiologische Bedeutung, da in der Galle lediglich konjugierte Gallensäuren vorkommen, die völlig andere physikalische Eigenschaften besitzen (53) (S. 701). VERNAN hat postuliert, daß an der Oberfläche der Schleimhautzellen eine Schicht Gallensalze liegt, die mit den Fettsäuren leicht diffusible Komplexe bilden. Nach Aufnahme dieser Komplexe in die Zelle sollten die Gallensäuren wieder in das Darmumen zurückkehren, um ihre Rolle erneut zu übernehmen. Versuche, die Bedeutung der Galle in quantitativen Bilanzen zu klären, gehen wieder auf MUNK zurück, der Hunden mit Gallen fisteln Talg oder Speck sowie die daraus hergestellten Fettsäuren fütterte. Er fand, daß bei Abwesenheit der Galle die Fettsäuren besser resorbiert wurden als ihre Fette und kurzkettige Substanzen leichter als langkettige. So wurde Speck zu 65% resorbiert, seine Fettsäuren zu 73%, Talg nur zu 35%, seine Fettsäuren zu 42%. Beim Menschen fand SCHWIDT ungefähr 65% Ausnutzung der Fettzufuhr. Für die Fettaufnahme ist Galle also dann wichtig, wenn die Kost Fettsäuren mit hohen Schmelzpunkten enthält. In frischer Galle sind Fette besser löslich als in Lösungen reiner gallensaurer Salze.

Andere physiologische Substanzen, z. B. Phosphorlipide und Cholesterin, mögen an der Fettresorption Anteil haben. Es ist aber unwahrscheinlich, daß die Aufnahme der Fettsäuren in die Schleimhautzelle als Phosphatid oder Cholesterinester erfolgt. Eine *in vivo* Untersuchung der Fettresorption in Abwesenheit anderer physiologischer Substanzen ist wegen der geringen Menge an Fett, die resorbiert wird, mit wenigen Arbeiten unternommen worden. Auch die Sauerstoffversorgung der Darmwand spielt eine große Rolle, und bereits mäßige Verminderungen des Partialdruckes auf etwa 60 mm Hg schränken die Fettresorption merkbar ein (19).

Störungen der Fettresorption

CLAUDE BERNARD hat bereits 1856 gesagt, daß das Pancreassecret für die Resorption von Fetten von großer Bedeutung ist. Erst 1909 gelang es aber PRATT (20) am Hunde den eindeutigen Nachweis dafür zu erbringen, daß Unterbrechung der Ausführungsgänge des Pancreas zu einer starken Verminderung der Resorption von Eiweiß und Fett führt. Diarrhoe ist ein weiteres wichtiges Symptom des Verschlusses des Ductus pancreaticus. Die Absetzung von zwei oder mehr voluminösen und ungeformten Stühlen täglich ist meist ein Hinweis auf eine schwere Insuffizienz des Pan-

In den *Fetten* der Fettdepots der Warmbluter stellen Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure mehr als 90% der Gesamtfettsäuren, wobei die Ölsäure meist mengenmäßig überwiegt. Daneben werden kleine Mengen Linolsäure und Palmitoleinsäure gefunden. Auch in der Milch überwiegen Ölsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure (60–90%) doch kommen daneben die niedrigeren Homologen einschließlich der Buttersäure in Konzentrationen von 11% (Myristinsäure) bis herab zu weniger als 1% (Caprylsäure) vor. Neuerdings wurden vor allem von SHORLAND und HANSEN, auch verzweigte und ungeradzahlige Fettsäuren im Depot- und Butterfett gefunden (61). Die Zusammensetzung des Körperfettes ist nach KLECK (2) von der am Ablagerungsort herrschenden Temperatur abhängig. Hohe Temperaturen (Körperinneres) begünstigen die Ablagerung gesättigter Fettsäuren. In der Subcutis werden Fette mit höherer Jodzahl abgelagert. Auch die hohen Jodzahlen der Kaltbluterfette (Dorsch) erträn 140–180 dagegen Hammeltalg 31) weisen auf diese Zusammenhänge hin. Bei Warmblutern und Poikilothermen in warmer Umwelt ist die Zusammensetzung des Depotfettes daneben vornehmlich durch das Nahrungsfett bestimmt (62).

Die Löslichkeit der Fette entspricht der der Fettsäuren. Biologisch wichtig ist die Löslichkeit fester Neutralfette in flüssigen. Mit den meisten Lipoiden sind Neutralfette gut mischbar. In Wasser sind Neutralfette unlöslich. Dagegen lassen sie sich in Seifenlösungen leicht emulgieren.

Das *Ranzigwerden* der Fette kann verschiedene Ursachen haben. Die Doppelbindungen der ungesättigten Fettsäuren können durch Sauerstoff, vor allem unter dem Einfluß des Lichtes, gespalten werden, wodurch Aldehyde entstehen (oxydatives Ranzigwerden). Aus Butter kann bei längerem Stehen Buttersäure, die widerlich riecht, freigesetzt werden (hydrolytisches Ranzigwerden). (Die Buttersäure kann durch sorgfältiges Auswaschen mit Natriumbicarbonat oder Durchblasen von Dampf durch die geschmolzene Butter entfernt werden.) Pilze bauen die niedrigeren Homologe der gesättigten Fettsäuren beginnend mit der Myristinsäure zu Methylketonen ab (ketonisches Ranzigwerden, die Grundlage der Reifung mancher Käsesorten).



Die chemische *Hydrolyse* der Neutralfette geschieht durch Erhitzen mit Wasser und einem Katalysator, kann aber auch schon durch Behandlung mit überhitztem Wasserdampf erfolgen. Als Katalysator kommt in erster Linie Alkali in Frage, das jedoch durch die freiwerdenden Fettsäuren unter Bildung fettsaurer Salze (Seifen) neutralisiert wird und deshalb im Überschuß zugesetzt werden muß. Die alkalische Hydrolyse wird auch *Verseifung* genannt. Industriell wird zur Fettspaltung Twitchealls Reagens, eine Mischung starker organischer Säuren, verwendet. Die fermentative Spaltung der Neutralfette geschieht durch die *Lipasen*. Diese Fermente sind nahezu spezifisch für die Ester mehrwertiger Alkohole und sollten nicht verwechselt werden mit den *Esterasen*, welche die Ester einwertiger Alkohole spalten. Die Geschwindigkeit der Spaltung durch Lipasen hängt von der Natur der zu spaltenden Fette ab, ihrem Dispersionsgrad und der Anwesenheit einiger Substanzen, darunter kalksaure Salze und Calcium. Die Wirkung einiger Lipasen wird auch von Heparin beschleunigt (58), vermutlich durch dessen Einfluß auf den Emulgierungszustand.

regem Austausch zwischen den Glyceriden und den freien Fettsäuren in der 1. und 3. Stellung des Glycerins (3), während die am zweiten Kohlenstoffatom veresterte

wesentlich ist, daß die Störung der Fettresorption proportional dem Fettangebot immer nachweisbar bleibt. Auch dies steht im Gegensatz zu den Pankreaskrankheiten, wo bei relativ fettarmer Ernährung die Störung der Fettresorption nicht in Erscheinung tritt.

Die Störung der Fettresorption und der Resorption im allgemeinen beim Spruesyndrom hat eine Reihe klinischer Folgen. So entsteht durch Mangel an Vitamin D ein niedriger Blutcalciumspiegel, der zu Tetanie und Osteoporosen führen kann. Besonders wichtig ist aber die schlechte Resorption der hochmolekularen, gesättigten Fettsäuren, die den gesamten Darm reizen, so daß es zu vermehrter Schleimsekretion und weiter verringelter Calciumresorption kommt. Durch mangelhafte Kohlenhydratverdauung und bakterielle Glykolyse entstehen außerdem flüchtige, kurzkettige Fettsäuren (Propionsäure und Buttersäure), die ebenfalls zur Schleimhautreizung beitragen. Die Schleimhautreizung durch hochmolekulare Fettsäuren kann durch Zufuhr großer Dosen von Calcium (als Lactat) beseitigt werden, da dadurch weitgehend unschädliche Kalkseifen gebildet werden. Die Reizerscheinungen durch die kurzkettigen Fettsäuren sind dagegen nur durch Entzug ihrer Ausgangssubstanz, d. h. kohlenhydratarme Diät, angreifbar. In Tabelle 78 sind die verschiedenen Störungen des Fettstoffwechsels im Zusammenhang mit der Fettresorption noch einmal zusammengefaßt (nach FRAZER (21)).

Die Therapie der Fettresorptionsstörungen bei Pankreaskrankheiten oder Verschuß der Gallenwege ist die Behandlung des Grundleidens bei gleichzeitiger Verabreichung fettarmer Kost, nötigenfalls zusammen mit Gallensäuren und Pankreasextrakten. Viele Fälle von Resorptionsstörungen bei Sprue reagieren ausgezeichnet auf Cortison oder Hydrocortison. Dazu gebe man höhere Dosen Leberextrakt oder Folsäure. Außerdem ist die Fettzufuhr einzuschränken. Die zusätzliche Zufuhr der mangelhaft resorbierten Substanzen Eisen, Calcium, Phosphat, Vitamine A, B und D ist ebenfalls indiziert.

Tabelle 78 Fettresorption bei verschiedenen Krankheiten (nach FRAZER (21))

	Coriakie	Einheimische Sprue	Tropische Sprue	Postgastroenteritisches Syndrom	Ikterus regionalis	Verschuß Ikterus	Chronische Pankreatitis
Resorptionsstörung proportional der Zufuhr	+	+	+	—	—	—	?
Resorptionsstörung nur bei fettreicher Kost	—	—	—	+	+	+	+
Geringe Lipämie nach Fettmahlzeit	+	+	+	—	—	(+)	(+)
Niedere Serumphosphorlipide	+	+	+	—	—	+	+
Niederes Serumcholesterin	+	+	+	—	—	+	+
Röntgenologische Schleimhautveränderungen	+	+	+	—	—	?	—
Flache orale Glucosetoleranzkurve	+	+	+	—	—	?	—
Macrocytare Anämie	—	+	+	—	—	—	—
Microcytare Anämie	+	±	—	—	—	—	—
Eisenmangel	+	+	+	—	—	—	—
Niedriges Serumcalcium Tetanie	+	+	—	—	—	—	—
Vitamin B Mangel	+	+	+	+	±	—	±

Die experimentelle Bearbeitung der Fettresorption beginnt im wesentlichen mit den klassischen Experimenten von IMMANUEL MUKA (4). Dieser Autor zeigte, daß der Chylus von Hunden aus dem Ductus thoracicus nicht Fettsäuren sondern Neutralfett enthält. Auch bei einem Patienten mit einer Lymphfistel im Bein stellte er im Chylus fast ausschließlich Neutralfett fest. Nach Zufuhr freier Erucasäure, die sich dadurch auszeichnet, daß sie in der übrigen Nahrung nicht vorkam, wurde nicht die freie Säure aus dem Chylus wiedergewonnen sondern ein erucasäurehaltiges Glycerid. Untersuchung der Lette in der Schleimhaut des Darmes ergab eine Mischung von Fett und Fettsäuren, während bereits der Chylus der Lacteale wieder vorwiegend aus Neutralfetten bestand. Demnach mußte eine Resynthese von Fett in den Darmzotten stattgefunden haben. Aus seinen Ergebnissen schloß MUKA, daß sowohl Fett als auch Fettsäuren resorbiert werden.

Die Arbeiten der Autoren nach MUKA brachten eine Reihe weiterer wichtiger Ergebnisse. Aus diesen Arbeiten entwickelte sich allmählich eine vollständige Theorie der Fettresorption, die heute vielfach als die *klassische* oder die *lipolytische Theorie* bezeichnet wird. Sie besagt, daß die Neutralfette des Darmlumens vor ihrer Aufnahme in die Zellen der Darmzotten *vollständig hydrolysiert* werden und nach der Resorption eine *sofortige Resynthese* von Neutralfetten erfolgt, welche dann in die Lacteale weitergehen werden. Eine Ergänzung zu der klassischen Theorie stellen die Versuche von VERZAR (9) (1936) dar, der Ölsäure in isolierte Dünndarmschlingen einführte und ihre Resorption erfolgte. Ölsäure allein wurde unter seinen Versuchsbedingungen (im Gegensatz dazu S. 590) nicht resorbiert, wurden aber gleichzeitig

Ölsäure vollständig gehemmt werden. Wurden die Resorptionsvorgänge histologisch verfolgt (10), so beobachtete man in den ersten zwanzig Minuten in den Mucosazellen nur freie Fettsäuren, während Neutralfette erst später auftraten. Zur Deutung dieser Versuche nahm man damals an, daß es nach der Resorption freier Fettsäuren zu deren Einbau in *Phosphorylglyceride* kommt, die durch Abspaltung des Phosphorylrestes in Neutralfette (Diglyceride) verwandelt werden. In diesem Sinne legte man die Wirkung der Monojodessigsäure, welche Phosphatasen hemmt, und die Reihenfolge der histologisch beobachteten Resorptionsvorgänge aus. Tatsächlich ist Monojodacetat ein schweres Zellgift, das auch viele andere Reaktionen beeinflusst und die histologischen Beobachtungen weisen nur darauf hin, daß die Fettresorption durch die Wirkung der Lipase eingeleitet wird, sagen aber nichts über die quantitative Bedeutung der

großem Um
Fä wird abe
Chylus wied

men, ohne gleichzeitig die Phosphatidsynthese auszuschalten (12). Objektive Belege für die Rolle von Phosphatiden bei der Resorption von Fett und Fettsäuren fehlen immer noch.

Die Aufnahme der Theorie durch zwei M
arloscher Komplexe
und durch die interm
phosphatidsynthese (VERZAR) in de Schleimhautzelle,
durch die ein ständiges Konzentrationsgefälle für Fettsäuren vom Darmlumen in die Schleimhautzelle aufrechterhalten werden wurde

eine Trübung des Serums durch feinste Fetttropfchen. Diese Trübung nimmt im Verlauf der ersten Stunden nach der Fettmahlzeit laufend zu, erreicht nach drei bis fünf Stunden ihren Höhepunkt und klingt dann langsam wieder ab (Abb. 111). Bei diesem Abklingen der Lipämie gehen zwei Vorgänge parallel, nämlich die Abnahme des Plasmafettes durch seine Abgabe an Depots und Verbrennungsstellen und die Klärung des Plasmas durch dahingehende Reaktionen. 1943 hat HANN (22) die Beobachtung gemacht, daß die alimentare Lipämie durch Injektion von Heparin innerhalb weniger Minuten zum Verschwinden gebracht werden kann (Abb. 112). Später wurde festgestellt, daß dabei zunächst keine Änderung des chemisch zu bestimmenden Fettgehaltes auftritt (57), die Klärung der Lipämie also durch einen physikalischen Vorgang erfolgt sein muß, etwa die Bildung andersartiger Lipoproteinkomplexe oder das Auftreten eines emulsionsfordernden Stoffes. Tatsächlich hat sich mit der Ultrazentrifuge zeigen lassen, daß aus großen, sogenannten „leichten Lipoproteinen“ unter dem Einfluß von Heparin kleinere und schwerere Aggregate entstehen. Der Verlauf der wichtigen Lipämieklärungsreaktion geschieht zweistufig. Zunächst wird aus gewissen Plasmaeiprüßen und Heparin unter dem Einfluß einer Substanz, die anscheinend besonders in Organen mit glatter Muskulatur vorkommt, vornehmlich im Herzen und im Pylorus, ein Lipämieklärungsfaktor gebildet (ANFINSEN (23)). Der Faktor geht mit dem lipamischen Serum eine Reaktion ein, die zu dessen Klärung führt (24). Diese zweite eigentliche Klärungsreaktion ist reversibel, beispielsweise durch Injektion von Protamin, einer Substanz, die den Faktor wieder inaktiviert. Der Einfluß von Heparin fñhrt dem Plasma abtransport gefñhrt, teils rascher abgelagert (59, 60).

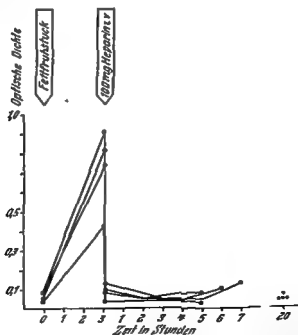


Abb. 112 Die Wirkung von Heparin auf die Plasmalipämie (2%). Ordinate Grad der Plasma trübung Abszisse Zeit in Stunden Zu Beginn des Versuches Fettfrühstück, nach drei Stunden intravenöse Injektion von Heparin

Fettsäure resorbiert wird. Diese These hat aber der experimentellen Prüfung nicht standgehalten. Auf dem Höhepunkt der Fettresorption enthält der Darminhalt zu rund je einem Drittel freie Fettsäuren, Monoglyceride sowie Diglyceride plus Triglyceride (3, 6) und in den Lactealen findet man die gleichen Verhältnisse (7). Manchmal kann der Gehalt an Diglyceriden und Triglyceriden noch höher sein. Werden gemeinsam mit Triglyceriden ebenso große Mengen von Monoglyceriden oder freien Fettsäuren verabreicht, entsteht dennoch das gleiche Mischungsverhältnis (5, 6). Demnach kann man eine vollständige Spaltung der Triglyceride heute nicht mehr als Voraussetzung ihrer Resorption ansehen. Dagegen werden unphysiologische Ester wie Fettsäureäthylester (8), Palmitinsäurecetyläster oder Laurinsäuremannitolester vollständig gespalten und die in ihnen enthaltenen Fettsäuren auf Grund der lipatischen Austauschreaktionen zum Teil in Glyceride eingebaut.

Neben der bisher behandelten Frage, welche chemischen Umsätze an der Fettresorption beteiligt sind, stellen die Mechanismen, die eine feine Emulgierung der Fette im Darm herbeiführen, ein weiteres wichtiges Problem dar. Diese Emulgierung erleichtert zwei Vorgänge: Fermenteinwirkungen und Resorption. Fette und freie Fettsäuren sind in Wasser unlöslich; dagegen bilden Alkaliseifen in wässrigen Medien sehr stabile, lösungsähnliche Suspensionen. Seifenlösungen sind deutlich alkalisch; die pH-Werte im Dünndarm liegen jedoch zwischen 6,3 und 6,8, also im schwach sauren Bereich. Deshalb kann nur ein Teil der freien Fettsäuren in einem seifenartigen Zustand vorliegen, während der Rest wasserunlöslich bleibt. Damit besteht für Neutralfette und Fettsäuren das gleiche Problem der feinen Emulgierung.

Die Fähigkeit des Darmes, Fette zu emulgieren, ist außerordentlich. Wird Olivenöl verabreicht, entsteht daraus im Rattendarm eine Emulsion von einer Teilchengröße von weniger als $0,5 \mu$, die auch bei Entfernung aus dem physiologischen Milieu *in vitro* stundenlang stabil bleibt (5). Versuche, solche Emulsionen experimentell nachzuahmen, ergaben, daß eine Lösung von Ölsäure und Monostearat (Monoester des Glycerins mit Stearinsäure) in Olivenöl zusammen mit einer einprozentigen Lösung von gallensauren Salzen in Wasser zwischen pH 6 und 8,5 eine stabile Emulsion mit einer Teilchengröße von weniger als $0,5 \mu$ ergibt. Das Auftreten von freier Ölsäure und Monoglyceriden ist also eine Voraussetzung feinsten Emulgierens. Auf Grund dieses Befundes erklärt sich die Störung der Fettverdauung bei Lipasemangel dadurch, daß eine gewisse Fettspaltung notwendig ist, um emulgierungsfördernde Monoglyceride zu bilden. Versuche mit Cetylsulfat bestätigen diesen Schluß: Cetylsulfat ist einerseits ein starker Hemmstoff für Lipase, andererseits besitzt es stark emulgierende Wirkung. Wird es gleichzeitig mit Fett verabreicht, so entsteht trotz der Hemmung der Lipase eine normale Fettresorption.

Als Gegenargument gegen eine direkte feintropfige Resorption wurden die Ergebnisse von Versuchen gedeutet, bei welchen Mischungen natürlicher Fette mit Lanolin, Vaslin oder Petroleum gegeben wurden. Aus diesen Gemischen resorbierte der Körper lediglich die natürlichen Fette, während die Kohlenwasserstoffe und Wachse unresorbiert blieben. Genau betrachtet, sprachen diese Versuche nicht gegen die feintropfige Resorption, sondern waren so zu deuten, daß unter den geschilderten Bedingungen die Kohlenwasserstoffe nicht im gleichen Maße emulgiert werden. Es gelang FRAZER, Paraffinemulsionen herzustellen, die er mit Hilfe von Cholesterin, Natriumoleat oder noch besser Cetylsulfat bis zu einer Teilchengröße von weniger als $0,5 \mu$ verfeinern konnte. Wurden diese feinen Emulsionen an Ratten verfüttert, so erfolgte eine 40%ige Resorption. Emulsionen, die nur geringgradig grober waren (Teilchen

die Kurven nur schlecht reproduzierbar, sowohl bezüglich der Höhe des Gipfels als auch des Zeitpunktes, zu dem er erreicht wird

Während die alimentäre Hyperlipämie normalerweise nicht länger als sechs bis acht Stunden andauert, gibt es Personen, bei denen aus konstitutionellen Gründen die Hyperlipämie besonders hoch und stark ausgeprägt ist und nach einer fettreichen Mahlzeit über 24 Stunden hinaus anhält. *Klines Nuchternplasma* ist bei diesen Patienten oft erst nach zwei Tagen fettarmer Ernährung zu erreichen. Hier handelt es sich dann bereits um Grenzfälle zur Retentionshyperlipämie. Wo die Retentionshyperlipämie die Grenzen der physiologischen alimentären Hyperlipämie verläßt

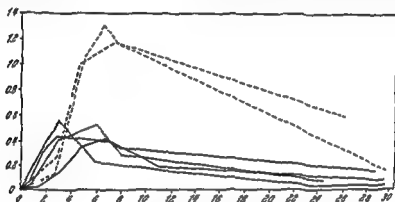


Abb. 114 Verlauf der Radioaktivität im Serum nach Gabe einer kleinen Dosis (2—6 g) mit ^{131}J jodierten Olivenöls

Abszisse: Zeit in Stunden. Ordinate: Prozentsatz der zugeführten Radioaktivität pro 100 cm³ Serum. Die glatten Linien wurden bei normalen Personen beobachtet, die gestrichelten bei Patienten mit Hyperlipämie.

kann nicht eindeutig definiert werden, da die chemischen und physikalischen Vorgänge bei der Fettablagerung noch weitgehend unbekannt sind. Vermutlich handelt es sich aber doch nicht nur um eine Verzögerung normaler Vorgänge, sondern um eine echte Störung in den Organen der Fettverwertung, vor allem dem subcutanen Gewebe. Als Ursache dafür sieht THANNHAUSER eine funktionelle Störung in der Fettpassage zwischen Capillaren und Zellen an. Kennzeichnend für die Retentionshyperlipämie ist, daß sie zwar nicht auf kurzfristige fettarme Ernährung anspricht, durch rigorose fettfreie Diät im Verlauf von Wochen aber doch gesenkt werden kann, selbst wenn die Fettdepots noch reichlich Neutralfett enthalten. Klinisch gehören die idiopathischen Hyperlipämien sowie vermutlich die Hyperlipämie bei der Hypothyreose (37) in die Gruppe der Retentionshyperlipämien.

Die Transporthyperlipämie ist die Folge überschüssiger Fettmobilisierung aus den Depots. Die Mechanismen der normalen Fettmobilisierung sind vermutlich neuraler Natur. Werden alle zu einem Stück Fettgewebe führenden Nerven an ihrer Eintrittsstelle durchschnitten, so wird in diesem Stück sehr rasch Fett angehauft, und zwar unabhängig vom Ernährungszustand des Tieres (54) (HAUSERGER (28) WASSERMAN (27)). Hierbei tritt zunächst auch Glykogen auf (5 605). Es wird heute angenommen, daß Stoffwechselprodukte, die bei vermehrter Fettverbrennung auftreten, nervöse Kontrollorgane zu der Abgabe fettmobilisierender Reize veranlassen. Genauer ist aber noch unbekannt. Die häufigste Form der Transporthyperlipämie wird

creas obgleich auch bei atrophierenden Krankheiten der Darmschleimhaut Fettstühle gefunden werden. Die Ursache für die Diarrhoe und das große Volumen des Stuhls ist dessen hoher Fettgehalt, da durch fettarme Ernährung auch bei völlig verschlossenem Ductus pancreaticus normale Stühle erreicht werden können.

Die Erkennung eines *Fettstuhls* ist einfach. Macroscopisch sieht der Stuhl wie von butterartigen Massen durchsetzt aus, wenn die Neutralfette überwiegen, sind dagegen Kristalle von Fettsäuren in größerem Maße vorhanden, so bekommt der Stuhl einen grauen Metallglanz wie Aluminiumbronze. Gelegentlich muß der Stuhl an verschiedenen Stellen mit dem Messer durchgeschnitten werden, um die im Inneren liegenden Fettmassen nachzuweisen. Falls ein Verdacht auf Fettstuhl besteht, ist die Färbung mit Sudan III zu empfehlen. Es färbt Neutralfett rot, freie Fettsäuren orange. Seifen nicht. Aus letzteren setzt jedoch kurzes Aufkochen mit 30% Essigsäure die Fettsäuren frei. Bestehen in Grenzfällen Zweifel, so kann die Fettresorption mit Hilfe der *Schmidtschen Probekost* genauer geprüft werden. Diese Kost enthält pro Tag neben 105 g Eiweiß 135 g Fett. Bei ihrer Verabreichung entstehen bei Störungen der Fettresorption typische Fettstühle. Den Fettstühlen ähnlich sehen die weißen Stühle bei Verschuß der Gallengänge oder bei Hepatitis. Eine Probe auf die Anwesenheit von Gallenabkömmlingen ist deshalb in jedem Falle zu empfehlen. Bei der Steatorrhoe von Patienten mit Gallenkrankheiten können einerseits Gallenpigmente fehlen, andererseits vermehrt Fette im Stuhl auftreten. Auf die physiologische Fettausscheidung wurde bereits bei der Besprechung der Stoffwechselbilanzen im ersten Kapitel hingewiesen.

Während die Pathogenese der Steatorrhoe bei Krankheiten des Pankreas und der Gallenwege aus den Erörterungen der Physiologie der Fettresorption leicht verständlich ist, bedarf das *Spruesyndrom* besonderer Erwähnung. Dieses Syndrom besteht aus mangelhafter Fettresorption, meist mit Diarrhoe verbunden, Darmblutungen, einem typischen Röntgenbild der Darmschleimhaut, Abwesenheit der Hyperlipämie nach Fettmahlzeit, flacher oraler Glucosebelastungskurve, Anämie, Gewichtsverlust und Zeichen von Vitaminmangelkrankheiten. Das Vorkommen des Syndroms beschränkt sich nicht auf die tropische Sprue, es wird auch in unserer Gegend, vorwiegend bei der idiopathischen Steatorrhoe (einheimische Sprue), bei der Coeliakie der Kinder, bei atrophierenden Krankheiten der Darmschleimhaut und gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen im Abdomen beobachtet. Zum Unterschied von den oben erwähnten Steatorrhoen bei Pankreas- und Gallenwegverschlüssen ist die Spruesteatorrhoe nicht spezifischer Genese, sondern eine Folge allgemeiner Resorptionsstörungen, wie dies die flache orale Glucosetoleranzkurve und die Vitaminmangelkrankheiten zeigen. Die Beweglichkeit der Vili ist meist eingeschränkt, sekundäre Atrophie ist häufig. Vergleicht man die Fettresorption beim Spruesyndrom mit der normalen Fettresorption, so werden folgende Befunde erhoben: Normalerweise werden mehr als 95% der zugeführten Fette resorbiert, bei Sprue 50 bis 80%. In den Faeces werden

Schmelzpunkt und niedriger Jodzahl. Betrachtet man die Fettresorption von dieser Seite der Wirtsfette aus, so findet man im Nuchternblut niedrige Phosphorlipid- und Cholesterinwerte, nach Fettmahlzeiten nur geringe Anstiege des Blutfettes sowohl bei chemischer Bestimmung als auch bei Zählung der Chylomicronen. Besonders

Störungen des intracellulären Stoffwechsels die zu *intracellulären* Anhaufungen von Fett führen werden gewöhnlich als fettige Degeneration oder Fettphänomen bezeichnet. Diese fettige Degeneration ist durchaus nicht auf die Pathologie der Tierwelt beschränkt sondern kann unter geeigneten Bedingungen selbst in der Hele erzeugt werden. Bei Störungen des intracellulären Fettstoffwechsels dieser Art kommt es jedoch beim Menschen nicht zu Hyperlipämie. Krankheiten mit Störungen des intracellulären Lipidstoffwechsels wie die Gauchersche Krankheit, die Niemann-Picksche Krankheit oder die Schüller-Christiansche Krankheit führen trotz gegen teiliger Angaben in der Literatur weder zu einer Vermehrung der entsprechend en Lipide im Plasma noch zu Hyperlipämie oder Lipämie. Wenn bei der Niemann-Pickschen Krankheit gelegentlich lipämische Zustände gesehen werden so sind sie ent weder durch einen schweren Leberschaden oder durch Inanition also als Trans port hyperlipämie zu erklären.

Hyperlipamische Xanthomatosen

Wenn die Konzentration der Neutralfette im Plasma sehr hoch ist kommt es in vielen Fällen zur Bildung von hyperlipamischen Xanthomen der Haut (Abb 116). Die Ursache der Hyperlipämie spielt dabei keine wesentliche Rolle. Nicht alle Krank heiten bei denen eine Hyperlipämie auftreten kann führen zu Xanthombildung da bei manchen die xanthombildende Konzentration nur ausnahmsweise erreicht wird. So sind zum Beispiel beim Mixodem wo Hyperlipämie recht häufig beobachtet wird Xanthome sehr selten. Auch scheint die Bereitschaft Xanthome zu bilden indivi duell verschieden zu sein. Geringgradige Hyperlipämien können bei klarem Plasma bestehen xanthombildende Neutralfettkonzentrationen gehen aber immer mit mil chiger Trübung des Plasmas mit Lipämie einher. Isoliert ist die Hyperlipämie nur bei der alimentären Form bei den pathologischen Hyperlipämien kommt es glei chzeitig zu Hypercholesterinämie und Hyperphosphatidämie (Tab 79).

eine fettspeichernde Läsion mit. Das ist vor allem aus der Anordnung der in streifiger oder wirbelartiger Anordnung in einer kollagenartigen Grundsub stanz liegen (Abb 115). Schaumzellen kommen nur vereinzelt vor. Daneben findet man vor allem am Rand der Xanthome entzündliche Veränderungen mit extracellu lären Fettablagerungen in den perivascularen Gewebsspalten. Eine Verwechslung mit den Xanthomen der essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose ist nicht möglich da diese aus einer dichten Anhaufung von Schaumzellen umgeben von Gra nulomgewebe mit Riesenzellen bestehen (S 667 und Abb 134). Diese Schaumzellen enthalten kein Fett sondern Cholesterin. Neben den eruptiven Xanthomen werden bei den Hyperlipämien gelegentlich auch Xanthome beobachtet die aus dichtgepack ten Schaumzellen bestehen. Diese Xanthome sind als Folge der mit der Hyperlipämie verbundenen Hypercholesterinämie anzusehen.

Die Neigung der hyperlipamischen Xanthome nach Aufhebung der Hyperlipämie fortzubestehen ist von Fall zu Fall sehr verschieden. Die sekundären hyperlipami schen Xanthome schwinden mit der Beseitigung der Grundkrankheit bei der idiopa thischen Form ist es meist möglich durch sehr fettarme Kost die Xanthome zum Ver schwinden zu bringen. Schwere Fälle idiopathischer Hyperlipämie können sich al therapieresistent erweisen.

creas obgleich auch bei atrophierenden Krankheiten der Darmschleimhaut Fettstühle gefunden werden. Die Ursache für die Diarrhoe und das große Volumen des Stuhles ist dessen hoher Fettgehalt, da durch fettarme Ernährung auch bei völlig verschlossenem Ductus pancreaticus normale Stühle erreicht werden können.

Die Erkennung eines *Fettstuhles* ist einfach. Macroscopisch sieht der Stuhl wie von butterartigen Massen durchsetzt aus, wenn die Neutralfette überwiegen, sind dagegen Kristalle von Fettsäuren in größerem Maße vorhanden, so bekommt der Stuhl einen grauen Metallglanz wie Aluminiumbronze. Gelegentlich muß der Stuhl an verschiedenen Stellen mit dem Messer durchgeschnitten werden, um die im Inneren liegenden Fettmassen nachzuweisen. Falls ein Verdacht auf Fettstuhl besteht, ist die Färbung mit Sudan III zu empfehlen. Es färbt Neutralfett rot, freie Fettsäuren orange. Seifen nicht. Aus letzteren setzt jedoch kurzes Aufkochen mit 30% Essigsäure die Fettsäuren frei. Bestehen in Grenzfällen Zweifel, so kann die Fettresorption mit Hilfe der *Schmidtschen Probekost* genauer geprüft werden. Diese Kost enthält pro Tag neben 100 g Eiweiß 130 g Fett. Bei ihrer Verabreichung entstehen bei Störungen der Fettresorption typische Fettstühle. Den Fettstühlen ähnlich sehen die weißen Stühle bei Verschuß der Gallengänge oder bei Hepatitis. Eine Probe auf die Anwesenheit von Gallenabkömmlingen ist deshalb in jedem Falle zu empfehlen. Bei der Steatorrhoe von Patienten mit *Gallenkrankheiten* können einerseits Gallenpigmente fehlen, andererseits vermehrt Fette im Stuhl auftreten. Auf die physiologische Fettausscheidung wurde bereits bei der Besprechung der Stoffwechselbilanzen im ersten Kapitel hingewiesen.

Während die Pathogenese der Steatorrhoe bei Krankheiten des Pankreas und der Gallenwege aus den Erörterungen der Physiologie der Fettresorption leicht verständlich ist, bedarf das *Spruesyndrom* besonderer Erwähnung. Dieses Syndrom besteht aus mangelhafter Fettresorption, meist mit Diarrhoebefunden, Darmblutungen, einem typischen Röntgenbild der Darmschleimhaut, Abwesenheit der Hyperlipämie nach Fettmahlzeit, flacher oraler Glucosebelastungskurve, Anämie, Gewichtsverlust und Zeichen von Vitaminmangelkrankheiten. Das Vorkommen des Syndroms beschränkt sich nicht auf die tropische Sprue, es wird auch in unserer Gegend, vorwiegend bei der idiopathischen Steatorrhoe (einheimische Sprue), bei der Coeliakie der Kinder, bei atrophierenden Krankheiten der Darmschleimhaut und gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen im Abdomen beobachtet. Zum Unterschied von den oben erwähnten Steatorrhoen bei Pankreas- und Gallenwegverschlüssen ist die Spruesteatorrhoe nicht spezifischer Genese, sondern eine Folge allgemeiner Resorptionsstörungen, wie dies die flache orale Glucosetoleranzkurve und die Vitaminmangelkrankheiten zeigen. Die Beweglichkeit der Villi ist meist eingeschränkt, sekundäre Atrophie ist häufig. Vergleicht man die Fettresorption beim Spruesyndrom mit der normalen Fettresorption, so werden folgende Befunde erhoben. Normalerweise werden mehr

Seite der Blutfette aus, so findet man im Nuchternblut niedrigere Phosphorlipid- und Cholesterinwerte, nach Fettmahlzeiten nur geringe Anstiege des Blutfettes sowohl bei chemischer Bestimmung als auch bei Zählung der Chylomicronen. Besonders

Kachexie und Anämien vor. Nicht bei allen genannten Krankheiten werden Xanthome beobachtet. Durch Ausschluß der sekundären Formen geschieht die Diagnose der idiopathischen Hyperlipämie, bei ihr wird nicht selten eine Hepatosplenomegalie beobachtet. Von einigen Autoren werden pancreatitisähnliche Anfälle als Folge der Lipämie angesehen. THANNHALSER hält dagegen die Hyperlipämie für eine Folge der Pancreatitis. Bei serologischen Routineuntersuchungen werden nicht allzu selten leicht lipämische Seren angetroffen, doch klären sich die meisten Fälle durch Kontrolle nach zwei Fasttagen als persistierende alimentäre Lipämien auf. Andererseits ist die idiopathische Hyperlipämie häufiger als vermutet; nicht wenige Kranke werden durch Zufall entdeckt.

Bei der *idiopathischen Hyperlipämie* (essentielle Hyperlipämie, splenomegale Lipoidose Burger Grütz), einer gelegentlich familiar auftretenden Krankheit unterscheidet man eine kindliche Form und eine Erwachsenenform. Die kindliche Form geht fast immer mit Xanthomen und Hepatosplenomegalie einher (oder wird dadurch entdeckt), während bei der Erwachsenenform Xanthome in rund der Hälfte der Fälle und Hepatosplenomegalie nur selten beobachtet werden. Im Serum oder Plasma ist das Neutralfett enorm vermehrt (auf 3–10 g%), während Cholesterin und Phosphorlipide selten mehr als das Doppelte des Normalen betragen. Gelegentlich treten Hyperglykämie und leichte Glucosurie auf (S. 604).

Die beherrschenden Zeichen gehen von Haut und Abdomen aus. Auf der Haut kommen vor allem *eruptive, hyperlipämische Xanthome* vor. Dies sind gelbliche Papeln mit einem Stich ins Orange, die mit dem Steigen und Fallen des Plasmafettes kommen und gehen und meist von einem schmalen roten Hof umgeben sind (Abb. 116). Die

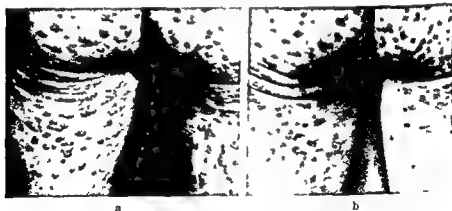


Abb. 116 Eruptive hyperlipämische Xanthome (a) nach deren Abheilen zunächst eine rot pigmentierte Stelle bleibt (b) (Fall von W. F. LEVER)

Prädispositionsstellen sind das Gesicht, der Nacken, die Knie und die Extensorseiten der Arme, daneben werden eruptive Xanthome an den Lidern, den Wangen, den Lippen und, tophusähnlich an den Ohren gefunden. Auch die Schleimhaut des Mundes kann betroffen sein, gelegentlich auch jede andere Stelle. In einem Fall wurden strangartige Infiltrationen zwischen den Xanthomen, in einem anderen vesiculäre Läsionen, die nach Aufbrechen Geschwüre hinterließen, beobachtet. Wenn eruptive Xanthome unter fettarmer Kost abheilen, verbleiben nicht selten hyperpigmentierte Stellen. An Ellbogen, Knien, Füßen und Händen werden nach jahrelanger Dauer der

Verhalten der Fette im Plasma

Das normale Serum enthält auch in nüchternem Zustand Neutralfett und Lipide sowie Cholesterin und Cholesterinester. Obwohl beinahe alle diese Substanzen wasserunlöslich sind und mit Wasser günstigstenfalls zu trüben Emulsionen vereinigt werden können, ist das Nüchternserum doch klar und vollkommen durchsichtig. Diese feinste Dispersion der Fette und Lipide im Serum kommt durch eine *Bindung an Eiweiße* zustande. Genauereres darüber steht im Kapitel über Lipide. An der Lösung von Neutralfett im Plasma sind vermutlich Phosphorylglyceride beteiligt; jedenfalls kann durch Inkubation von Plasma mit Lecithinasen eine Trübung durch Neutralfett erzielt werden.

Die *Nomenklatur* der Vermehrung der Fette im Plasma wird zweckmäßigerweise so gehandhabt, daß die Vermehrung eines genau bestimmten Anteils durch das Präfix *Hyper* gekennzeichnet wird. Danach ist eine Vermehrung des *Neutralfettes* als *Hyperlipämie*, eine Vermehrung der Phosphorlipide als *Hyperphosphatidämie* usw. zu bezeichnen. Der Ausdruck *Lipämie* dagegen bezeichnet die sichtbare Trübung des Serums ganz gleich welcher Genese, wobei die Trübung allerdings meist durch Neutralfett zustande kommt. Unzulässig ist es, von einer *Hyperlipämie* zu sprechen, wenn lediglich unspezifische Methoden zur Fettanalyse verwendet wurden. Gehen diese Methoden im Effekt auf eine Trübungsmessung hinaus (Photometrie, Nephelometrie, Zählung der Chylomicronen), so spricht man auch hier von *Lipämie*; anderenfalls ist es zweckmäßiger, die Methode anzugeben, also etwa von einer Vermehrung der wägbaren oder der färbbaren Gesamtlipide zu sprechen.

Während im Nüchternblut die Fette und Lipide gelöst, d. h. molekular dispers sind, erfolgt nach *fettreichen Mahlzeiten* durch Einstrom des Chylus in die Blutbahn

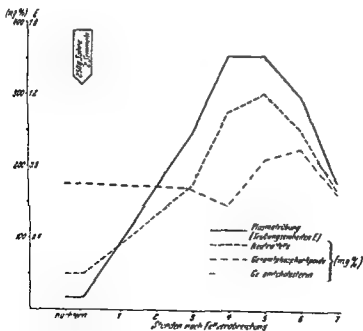


Abb. 111 Verhalten der Plasmatrübung und einzelner Fettfraktionen des Plasmas nach oraler Fettverabreichung (Mittelkurve aus vielen Versuchen; besonders das Verhalten von Phosphorlipiden und Cholesterin ist uneinheitlich)

werden Sie sind als Folge der Hyperlipämie aufzufassen, da sie durch fettarme Diät ohne weitere Behandlung oder Kohlenhydratbeschränkung zum Verschwinden gebracht werden können. Mit Diabetes mellitus haben sie nichts zu tun. Diabetische Xanthome kommen fast nur bei schweren, schlecht eingestellten Diabetesfällen vor, sie verschwinden nach ausreichender Insulinbehandlung gemeinsam mit der Hyperlipämie, während die Xanthome der idiopathischen Hyperlipämie mit Glucosurie nicht auf Insulin, wohl aber auf fettfreie Kost ansprechen. Die Differentialdiagnose gegen die anderen sekundären Hyperlipämien ergibt sich meist von selbst. Eine besondere Ausnahme bildet die Hyperlipämie der Pankreaskrankheiten.

Bei Patienten mit akuter *Pancreatitis* wird eine *Hyperlipämie* beobachtet, die zum Ausbruch von Xanthomen führen kann. Über die Pathogenese dieser Hyperlipämie bestehen sich stark widersprechende Ansichten. Einige Autoren halten sie für diabetisch. Es gibt jedoch Fälle von *Pancreatitis* mit Hyperlipämie ohne Diabetes. Die Hyperlipämie pankreatektomierter Hunde kann durch Fütterung von rohem Pankreas oder einem Extrakt daraus behoben werden, ohne daß dadurch der Pankreasdiabetes dieser Tiere beeinflußt wird, so daß man auch deshalb annehmen muß, daß die Hyperlipämie bei Pankreasschädigung nicht durch einen eventuell gleichzeitig vorkommenden Diabetes zu erklären ist, sondern eine davon unabhängige Ursache hat. In neuerer Zeit haben Klatzky und Gordon (36) die Hypothese aufgestellt, daß die Hyperlipämie nicht nur als Folge, sondern auch als Ursache von *Pancreatitis* attacken in Frage kommt. Sie beobachteten Fälle, bei denen Hautxanthome vor dem ersten pancreatitischen Schub festgestellt wurden, und Fälle von *Pancreatitis* und Hyperlipämie, bei denen andere Familienmitglieder asymptomatische Hyperlipämien aufwiesen, dies spricht nach ihrer Ansicht dafür, daß die Hyperlipämie zeitlich vor der *Pancreatitis* auftritt. Es ist aber auch möglich, daß die Hyperlipämie eine Folge der *Pancreatitis* ist. In der Literatur sind auch Fälle von *Pancreatitis* beschrieben, bei denen die Hyperlipämie erst nach dem Ausbruch der *Pancreatitis* auftrat. In diesen Fällen ist die Hyperlipämie wahrscheinlich eine Folge der *Pancreatitis*. Die Hyperlipämie bei *Pancreatitis* ist ein Syndrom, das aus *Pancreatitis* und Hyperlipämie besteht. Es entspricht einer Kombination beider Grundkrankheiten, außerdem kommt bei längerem Bestehen Hepatosplenomegalie vor. Die Prognose ist durch die beiden Grundkrankheiten gegeben, ebenso die Therapie.

Die ohne Zweifel häufigste Ursache für das Auftreten eruptiver hyperlipämischer Xanthome ist auch heute noch ein *schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit Transporthyperlipämie*. In diesen Fällen, die histologisch mit den beschriebenen identisch sind, spricht man von *Xanthoma diabeticorum*. Die Hyperlipämie der Diabetiker kann Hohen erreichen, die sonst nicht beobachtet werden. So wurden wiederholt Serum Gesamtfettgehalte um 20% beobachtet (Sahne enthält 24% Fett), sowie Cholesterinwerte von 1600 mg%. Es ist deshalb kein Wunder, wenn die Eruptionen recht plötzlich vor sich gehen können. Ihr Aussehen und ihre Prädilektionsstellen sind die gleichen wie bei den anderen Hyperlipämien. Daneben kommt in den Handflächen und Fußsohlen die *Xanthosis diabetica* vor, sie entsteht durch eine Ablagerung von Carotin, dessen Spiegel im Blut ebenfalls erhöht ist.

Die Therapie der diabetischen Hyperlipämie besteht in guter Einstellung des Diabetes auf normale Blutzuckerwerte. Die Prognose ist insofern ernst, als das Auf

Die Therapie der diabetischen Hyperlipämie besteht in guter Einstellung des Diabetes auf normale Blutzuckerwerte. Die Prognose ist insofern ernst, als das Auf

Gefäßschaden zusammenzuhängen

Die Frage, ob Heparin auch physiologischerweise eine Funktion bei der Plasmaklärung besitzt, ist noch ungeklärt, wenn auch gewisse Versuche an Hunden dafür zu sprechen scheinen. Jedenfalls ist die lipämioklärende Wirkung des Heparins physiologisch wesentlich wichtiger als seine gerinnungshemmende, denn die Lipämioklärung wird bereits durch Heparinmengen erreicht, die noch keinen meßbaren Einfluß auf die Blutgerinnung ausüben (24).

Hyperlipämie

Hyperlipämie ist die Vermehrung von Neutralfett im Plasma. Sie kommt zustande, wenn die Aufnahme von Fett ins Plasma größer wird als die Abgabe daraus. Die Fettaufnahme erfolgt im wesentlichen aus den Organen der Verdauung oder aus den Fettdepots, die Fettabgabe an die Organe der Fettverbrennung oder an die Fettdepots (Abb. 113). Die Fettdepots stellen also gewissermaßen Abstellgleise dar, in die überschüssiges Nahrungsfett abgeschoben werden kann und aus denen Fett bei Bedarf wieder mobilisiert wird. Das häufige Vorkommen der Hyperlipämie ist damit zu erklären, daß die Ablagerung von Fett in den Depots langsam vor sich geht. Außerdem ist die Mobilisierung von Depotfett ein verhältnismäßig selbstindiger Vorgang.

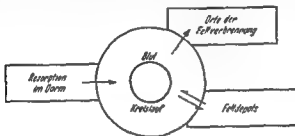


Abb. 113 Schematische Darstellung der Regulierung des Plasmafettspiegels

Eine logische Einteilung der Hyperlipämieformen geht, wie THANNHAUSEN dies gezeigt hat, am besten von dem Verhalten der Depots aus. Wird aus den Depots mehr Fett an das Plasma abgegeben, als in der Zeit verbrannt wird, so steigt der Fettspiegel, bis sich Abgabe und Verbrennung die Waage halten. Kennzeichnend für diesen Zustand ist also der vermehrte Transport von Fett an die Orte der Verbrennung, deswegen spricht man von Transporthyperlipämie. Eine Störung der Fettabgabe vom Serum an die Organe und die Depots wird dagegen als Retentionshyperlipämie bezeichnet. Die physiologische Form der Retentionshyperlipämie ist die alimentäre Hyperlipämie. Einige Sonderformen sind schwer zu klassifizieren.

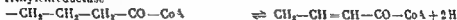
Die *alimentäre Hyperlipämie* kommt dadurch zustande, daß auf dem Höhepunkt der Fettresorption der Fettstrom rascher erfolgt als die Fettablagerung. Nachdem die alimentäre Hyperlipämie eine Erscheinung ist, die bereits bei der Zufuhr mäßiger Fettmengen (z. B. 250 g. Sahne) beim Gesunden angetroffen wird, muß die Fettablagerung ein bereits physiologischerweise trager Prozeß sein. Das Ausbleiben der alimentären Hyperlipämie ist als Ausdruck einer verzögerten oder verminderten Fettresorption anzusehen, wie sie bei Krankheiten der Gallenwege oder des Pankreas (25) bei Amyloidose oder chronischen Enteritiden (25), selten auch bei der Lebercirrhose (26) beobachtet wird. Der diagnostische Wert der alimentären Hyperlipämie (Fettbelastungskurven) ist aber nur gering, denn auch bei ein und derselben Person sind

An der grundsätzlichen Richtigkeit der Knoop'schen Lehre von der β -Oxydation der Fettsäuren besteht heute kein Zweifel mehr, wenn man auch erkannt hat daß alle Reaktionen nicht die freie Fettsäure, sondern ihre Verbindung mit Coenzym A betreffen (S 160). Demnach wird die Oxydation eingeleitet durch die Bildung des Coenzym A (CoA) Derivates („Aktivierung der Fettsäure“), vermutlich folgendermaßen



Der weitere Abbau ist vor allem durch LYXEN aufgeklärt worden (46, 47) (Abb 4). Er bedarf der Wirkung von vier Fermenten

α -Methylcrotonyl-CoA-lyase



Crotonase



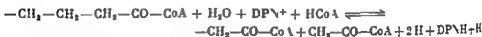
β -Ketoreductase



β -Ketothiolase

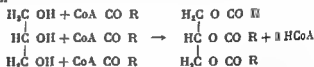


Summarisch lautet die Gleichung



Nachdem bei dieser Reaktion immer wieder eine Fettsäure CoA Verbindung entsteht spricht man auch von einer Kreislaufreaktion oder dem Knoop-Lynen-Cyklus. Der von LYXEN selber geprägte Ausdruck Spirale wäre vorzuziehen. Alle ihre Reaktionen sind umkehrbar, unter Beteiligung der vier Fermente kann also aus der CoA Verbindung einer Fettsäure, Acetyl CoA und DPNH sowie Wasserstoff die um zwei C Atome höhere Fettsäure CoA Verbindung aufgebaut werden.

Die Synthese von Neutralfett und Lipoiden (S 628) konnte dann nach folgendem Schema weiterlaufen



Auch die Fettsäuren mit ungeraden Zahlen von C Atomen werden durch die β -Oxydation abgebaut. Hierbei entsteht als Endprodukt Propionsäure, über deren Abbau man noch nicht ausreichend unterrichtet ist. Verzweigte Fettsäuren spielen im Stoffwechsel keine wesentliche Rolle. Wo sie dennoch auftreten, werden sie teils durch verschiedene Mechanismen oxydiert und gespalten, teils ausgeschieden.

Als ω -Oxydation (nach VERKADE) bezeichnet man die Oxydation von Fettsäuren am endständigen C-Atom zur entsprechenden Dicarbonsäure. Die ω -Oxydation ist ein Sonderfall der „Methyloxydation“ (48), das heißt der Oxydation des Methylkohlenstoffes eines Kohlenwasserstoffes. Sie betrifft, in geringem Umfange, ausschließlich Fettsäuren mittlerer Kettenlänge (C_8 und C_{10}). Für den Abbau der Fettsäuren ist die ω -Oxydation nicht von quantitativem Belang. Die Methyloxydation ermöglicht die Verbrennung von Paraffinen, Alkylbenzolen und ähnlichen Substanzen durch Einführung einer Carboxylgruppe in das Molekül.

bei vermehrter Fettverbrennung gefunden. Diese kommt vornehmlich vor bei Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels wie bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, Phlorizindiabetes und Glykogenspeicherkrankheit, außerdem bei Hunger und anderen Krankheiten mit Störungen der Nahrungsaufnahme, solange noch Fettdepots vorhanden sind. Die Hungerlipämie sieht PETERS (49) als Folge der bei Hunger häufigen Ketose an. Ein anderer Typ der Transporthyperlipämie wird bei *Fettleber* beobachtet. Hier ist die Leber das Hauptorgan der Fettverbrennung, relativ insuffizient,

Tabelle 79 Serumfette bei idiopathischer Hyperlipämie, Nephrose diabetischer Hyperlipämie und Hypothyreose. Fall 1, 2 und 4 nach THANNHAUSER, Fall 5 nach (37). Angaben in mg¹⁰⁰.

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
	Idiopathische Hyperlipämie		Nephrose	Diabetes	Myxödem
Gesamtfettsäuren	5196	2994	1500	9120	2056
Neutralfett	4477	2342	958	—	1582
Gesamtcholesterin	693	525	452	1100	380
Freies Cholesterin	323	221	155	520	140
Estercholesterin	370	304	297	580	240
Gesamtphosphorlipide	810	563	510	570	422
Lecithin und Cephalin	685	—	—	—	—

so daß es zu einer Anreicherung von Fett im Plasma kommt. Während bei Diabetes, infolge der vermehrten Fettverbrennung, eine vermehrte Mobilisierung von Fett

hyperlipämie angesehen. Je nach Lage des Falles kann es sich dabei um Hyperlipämie durch Unterernährung (z. B. bei schwerer Tuberkulose) oder durch Leberschaden (z. B. bei Niemann-Pick'scher Krankheit) handeln. Theoretisch wäre zu erwarten, daß die Transporthyperlipämien durch fettfreie Diät nicht beeinflußt werden können. In den meisten klinischen Fällen wird eine solche Kostform ohnedies nicht zulässig sein.

Im Sonderfall der Transporthyperlipämie liegt bei der *Lipoidnephrose* vor. Dieses Krankheitsbild ist unter anderem durch niedrige Plasmaprotein-konzentration und hohen Fett- und Lipoidspiegel gekennzeichnet. Für die Pathogenese dieser nephrotischen Hyperlipämie kommen zwei Erklärungen in Frage. Die eine läuft auf der Beobachtung, daß bei Hunden Nephrektomie zu Hyperlipämie führt (29) und hält eine renale Kontrolle der Plasmafettspiegel für wahrscheinlich. Die andere, vermutlich zutreffendere Erklärung beruht auf Versuchen von BANKS und KRAK (30), die Hunde dem Blutplasma dadurch entzogen, daß sie große Mengen Blut durch gewaschene in physiologischer Kochsalzlösung suspendierte Erythrocyten ersetzen. Im Verlauf solcher Plasmapheresen entstehen nicht nur Hypoproteinämie und Ödeme wie bei der Nephrose, sondern auch Hyperlipämie. Daraus scheint eine Verminderung des kolloidosmotischen Druckes die Fettdepots zur Fettabgabe anzuregen. Von den anderen Hyperlipämien unterscheidet sich die nephrotische auch dadurch, daß Cholesterin und Phosphorlipide etwas stärker erhöht sind.

Zur Zeit der Färbildung findet man bei Vögeln eine Hyperlipämie (31), die Ausdruck des Transports von Fett aus den fettführenden Organen in die Eierstocke ist. Für die menschliche Physiologie ist diese Lipämie als Modell von einer gewissen Bedeutung. Nach THANNHAUSER zählt sie zur Klasse der Transporthyperlipämien.

- Chem 97 (1916), 1 — 16 TIDWELL, H C · J Biol Chem 182 (1950), 405 — 17 BLOOM & CHAIKOFF, I L, REINHARDT, W O, EYTEMAN, C, und DAUBEN, W G · J Biol Chem 184 (1950), 1 — 18 BOLLMAN, J L, FLOCK, E V, CAIR, J C, und GRINDLAY, J H · Amer J Physiol 163 (1950), 41 — 19 McLACHLAN, P L, und THACKER, C W · Amer J Physiol 143 (1945), 391 — 20 PRATT, J H, LAMSON, P D, und MARKS, H K · Transact Ass Amer Physicians 24 (1909), 366 — 21 FRAZER, A C · Brit Med J 2 (1949) 769 — 22 HART, P F · Science 93 (1934), 19 — 23 ANFINSEN, C H, BOYLE, E, und BROWN, R K · Science 115 (1952), 583 — 24 SEITZ, W, und ZOLLNER, N · Medizinische 1955 955 — 25 BURGER, M · Dtsch med Wschr 68 (1932), 582 — 26 WENDT, H · Klin Wschr 3 (1927), 1111 — 27 WENDT, H · Klin Wschr 3 (1927), 1112 — 28 WENDT, H · Klin Wschr 3 (1927), 1113 — 29 WENDT, H · Klin Wschr 3 (1927), 1114 — 30 WENDT, H · Klin Wschr 3 (1927), 1115 — 31 RIDDLE, O · Proc. Amer Phil Soc 66 (1927), 49 — 32 MALMROS, H, SWANN, B, und TRUEDSSON, E · Acta med Scand 149 (1954), 91 — 33 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 421 — 34 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 422 — 35 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 423 — 36 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 424 — 37 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 425 — 38 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 426 — 39 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 427 — 40 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 428 — 41 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 429 — 42 L · Dtsch med Wschr 51 (1926), 430 — 43 MIRSKI, A · Biochem (1939), 240 — 45 BURN, 587 — 46 LYNN, F, u und B · J Physiol, London, 1 43 — 47 BURN, 587 — 48 LYNN, F, u und B · J Physiol, London, 1 43 — 49 BURN, 587 — 50 LYNN, F, u und B · J Physiol, London, 1 43 — 51 BURN, 587 — 52 BORGSTROM, B · Biochim Physiol Rev 33 (1955), 178 — 53 C · Science 120 (1954), 39 — 54 GROSSMAN, 578 — 55 BECKER, G H, RALL — 56 SHORLAND, F B · Nature 170 (1952), 924 — 57 Biochem J 41 (1953), 603

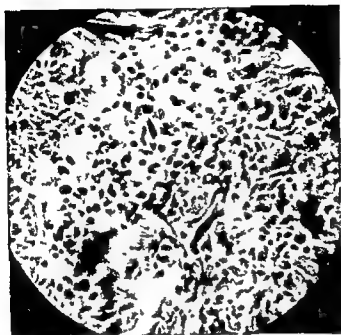


Abb. 115 Histologisches Bild eines hyperlipämischen Xanthoms (aus THANNHAUSER Lipidoses Oxford University Press New York)

Neben der Haut wurden auch andere Organe von der hyperlipämischen Xanthomförmung befallen, wenn auch nicht mit der gleichen Häufigkeit. Bei Kindern sind die inneren Organe mit Ausnahme einiger Schrimmzellen autopsisch normal. LEVINSKY (33) hat einen Fall von sekundärer Hyperlipämie bei Diabetes beschrieben mit generalisierter Xanthomatose und großzelliger Hyperplasie von der Leber, Milz, Lymphknoten und selbst die Wände der Lymphgefäße befallen waren. Eine besondere Frage ist die Häufigkeit von atheromartigen Veränderungen in den großen Gefäßen. Da die Anzahl der Patienten, die dem einzelnen Forscher zur Verfügung steht, recht gering ist, sind die entsprechenden Angaben unterschiedlich. THANNHAUSER hält klinisch bedeutungsvolle Gefäßschäden bei der idiopathischen Hyperlipämie für selten, während LEVINSKY (34) sie häufig beobachtet hat. Gelegentlich wird festgestellt, daß mit der Beseitigung einer Hyperlipämie auch periangiöse Beschwerden schwinden (32). Bis jetzt kann ein Zusammenhang zwischen Hyperlipämie und Atheromatose noch nicht als belegt angesehen werden (30), wenn auch einige Befunde dafür sprechen. Diese Frage kann nur durch Befunde bei idiopathischer Hyperlipämie geklärt werden. Sekundäre Hyperlipämien sind dagegen nicht brauchbar, da hier auch Stoffwechselveränderungen anderer Art einem Gefäßschaden zugrunde liegen können. Eine sehr typische Beobachtung bei vielen Hyperlipämien mit trübem Serum ist die sogenannte *Lipemia retinalis*. Dabei wird im Augenhintergrund eine milchig weiße Färbung der Gefäße gesehen. In schweren Fällen scheinen die Gefäße voll Milch statt Blut zu sein.

Die *Differentialdiagnose* der Hyperlipämie ist sehr einfach. Sekundäre Formen kommen bei schlecht eingestelltem Diabetes, Leber- und Pankreaskrankheiten, Nephrose, Glykogenspeicherkrankheit, Inanition, Myxödem sowie gelegentlich bei

Hyperlipämie auch tuberosc Xanthome gesehen. Dies sind Läsionen von 0,5—2 cm Durchmesser, meist gelb und recht fest. Gelegentlich können sie aufbrechen, und es entleert sich eine griesartige, kalkige Substanz.

Bezüglich der Genese der *Hepatosplenomegalie* und der *abdominalen Koliken* ist vor allem eine Beobachtung von HOLT (35) von Bedeutung. Dieser Autor stellte bei dem von ihm beobachteten Fall fest, daß durch einen Anstieg der Serumfette auf mehr als 50, ein Kollapsfall ausgelöst wurde, wobei es in den folgenden vierundzwanzig Stunden zu einem rapiden Fettabfall kam. Gleichzeitig nahm die Leber deutlich an Größe zu. Daraus schlossen HOLT und seine Mitarbeiter, daß es durch irgendeinen Mechanismus zu plötzlicher Fettablagerung in Leber und Milz kommt und eine akute, sehr schmerzhaftc Dehnung der Kapsel entsteht. Schmerz ist aber nicht das einzige Symptom, auch Erscheinungen eines akuten Abdomens, Übelkeit, Erbrechen, Kollaps, Leucocytose, Fieber bis zu 40° werden beobachtet. In manchen Fällen werden die Koliken trotz Vergrößerung der Leber vermißt.

Die Differentialdiagnose der *kindlichen Form* ist einfach. Beim Vorliegen von *Hepatosplenomegalie* und *Xanthomen* ist die Diagnose nahezu sicher. Bei Glykogenspeicherkrankheit tritt keine Milzvergrößerung auf, auch sind die Hypoglykämien hier kaum zu übersehen. Bei der Niemann-Pickschen Krankheit wird Hyperlipämie selten beobachtet, Xanthome kommen nie vor. *Therapeutisch* sind Thyroxin, Insulin, Hypophysen und Leberextrakte, Cholin, Lecithin, Lipocain und Bluttransfusionen vergebens versucht worden, dagegen kann durch fettarme Diät der Fettspiegel gesenkt werden. Proportional dem Fettabfall sinken auch die Phosphatid- und Cholesterinfraktionen.

Da die Krankheit nicht progressiv ist, ist die *Prognose* gut. Soweit die Hyperlipämie nicht durch Diät beherrscht werden kann, behält der Patient auch die dadurch hervorgerufenen Erscheinungen (Xanthome, Koliken und Gefäßveränderungen).

Die *Hautläsionen der Erwachsenenform* sind die gleichen wie bei der kindlichen, auch bezüglich der Prädispositionsstellen. Die Xanthome brechen oft schlagartig aus und sind wie entlang alten Hautkratzern perlchnurartig aufgereiht. Manche Patienten können auf den Tag den Beginn ihrer Hautkrankheit angeben. *Hepatosplenomegalie* ist beim Erwachsenen selten.

Differentialdiagnostisch kommt hier neben den symptomatischen Hyperlipämien in erster Linie die *hypercholesterinämische Form* in Betracht.

Die folgenden Punkte sollten vor allem an den folgenden Stellen beachtet werden:
 1. Die Serumfette sind bei der hypercholesterinämischen Form fast nie vor, gelegentlich werden sie durch tiefliegende Hautxanthome verdrängt. Der rote Hof um die eruptiven Xanthome kann schwinden, so daß die Läsionen nach längerem Bestehen den tuberosen Xanthomen ähnlich werden können. Bei der hypercholesterinämischen Xanthomatose ist das Serum klar, eruptive Xanthome werden vermißt, und Schnurxanthome, vor allem der Achilles- und Patellarschnur, werden in beinahe allen Fällen beobachtet. Bei fettreicher Diät können hyperlipämische Xanthome verschwinden, während hypercholesterinämische nahezu immer persistieren. Eruptive Xanthome können, im Gegensatz zu hypercholesterinämischen, jucken.

Ein differentialdiagnostisch wichtiges Symptom sind die *Glucosurie* und *geringe Hyperglykämie*, die bei der idiopathischen Hyperlipämie gelegentlich beobachtet

und Diaminophosphatide unterteilt. Diese Klassifizierung hat den Nachteil daß für Lipide die keine Phosphorsäure enthalten nicht verwendet werden kann so daß diese ungeordnet bleiben. Besser ist deshalb die von CARTER (1) vorgeschlagene Einteilung nach der Natur des im Lipid enthaltenen Alkohols. In Anlehnung daran werden unterschieden

A Glycerinlipide

Phosphoglyceride (Glycerinphosphatide)

Phosphatidsäuren (Phosphorsäureester der 1,2 Diglyceride Grundskelett aller Phosphoglyceride)

Lecithine (Cholinester der Phosphatidsäuren — Phosphatidylcholine)

Kephaline (Ester der Phosphatidsäuren mit Alkoholen der Amingruppen enthalten)

Colamin Kephalin (Phosphatidylathanolamin)

Serin Kephalin (Phosphatidylserien)

2 Kephaline weiterer Hydroxylaminosäuren 2

Polyposphatidsäuren (darunter Cardiolipin)

Plasmalogene (Acetalphosphatide)

B Inositolipide (Phosphorinositide)

(Die Konstitution dieser Substanzen ist ungewiß. Möglicherweise gehören sie zu den Glycerinlipiden.)

Diphosphorinositid

Inosithaltige Lipide aus Pflanzenölen

C Sphingosinlipide

Phosphosphingoside

Sphingomyelin

Glykosidosphingoside

Cerebroside (Ceramidmonohecoside)

Ceramiddi und polyhecoside

Hexosaminhaltige Ceramidhecoside

Ganglioside (neuraminsäurehaltige Sphingoside)

Sulfatide (schwefelsäurehaltige Glykosidosphingoside)

Weiterhin kann man noch abtrennen

D Lipide mit anderen mehrwertigen Alkoholen

z. B. Cerebrin aus Pilzen welches eine sphingosinähnliche Substanz enthält

E Wachse (Ester einwertiger hochmolekularer Alkohole mit Fettsäure)

Cholesterinester

Vitamin D Ester

Vitamin A Ester

Diese Einteilung ist nicht nur chemisch befriedigender sondern auch biologisch bedeutungsvoller. So finden wir z. B. bei Thesaurismosen lediglich die Sphingosinlipide als gespeicherte Substanzen während die Glycerinlipide bei diesen Krankheiten nicht beteiligt sind.

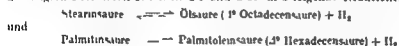
Bei der *Glykogenspeicherkrankheit* werden eruptive Xanthome beobachtet. Einige Fälle von *Myxodem* mit Xanthomen sind beschrieben (37). Bei der *Nephrose* findet man ganz gelegentlich eruptive Xanthome (51). Die meisten symptomatischen Hyperlipämien gehen aber nicht mit Xanthombildung einher.

Abbau und Aufbau der Neutralfette und Fettsäuren

Das Fett der *Depots* ist nicht eine inerte Reservemasse, die nur bei Bedarf angegriffen wird, sondern steht mit den Fetten der Blutbahn dauernd in lebhaftem Austausch. Dies geht bereits aus den bekannten alten Versuchen hervor, die zeigten, daß die Zusammensetzung der Fette in den Depots den Nahrungsfetten ähnlich wird (38), auch wenn die Depots dabei großemäßig nicht verändert werden. Eine Angleichung durch zusätzliches Fett also nicht in Frage kommt. Allerdings tritt die Änderung der Depotfette nur ein, wenn die gesamte Fettzufuhr geändert wird. Werden lediglich geringe Mengen außergewöhnlicher Fette der Nahrung zugesetzt, so werden sie von den Fettzellen nicht aufgenommen, da diese gewisse selektive Fähigkeiten besitzen. Insofern war es notwendig, die Verhältnisse mit markierten, normalerweise in der Kost vorhandenen Fetten zu überprüfen. Aus solchen Versuchen mit deuteriummarkierter Palmitinsäure (39) ging hervor, daß innerhalb einer Woche die Hälfte des zugeführten Fettes in die Depots aufgenommen wird. Wesentlicher noch sind Versuche von PINL, BLOCH und AYKER (40), die nach Zufuhr von ^{14}C -Acetat die endogen synthetisierten Fette beobachteten und in den Depots Halbwertszeiten von 16–17 Tagen für gesättigte, 19–20 Tagen für ungesättigte Fettsäuren fanden.

Wenn nach einer Hungerperiode Fettdepots wiederhergestellt werden, so entsteht in den Fettzellen zunächst *Glykogen*, das dann durch Fett ersetzt wird (41, 42), auch besitzen Fettzellen wie alle Körperzellen die Fähigkeit zur Fettsynthese (43). Diese Befunde sind kein Beleg dafür, daß das gespeicherte Fett aus Kohlenhydrat stammt, sondern zeigen lediglich die wichtige Tatsache, daß Fettzellen einen normalen Kohlenhydratstoffwechsel besitzen.

Von großer Bedeutung für die Zusammensetzung des Körperfettes ist die *Fettsäuredehydrogenase* von LAYO (44). Dieses Ferment katalysiert die Dehydrierung von ungesättigten Fettsäuren zwischen C 9 und C 10, also folgende Reaktionen:



Durch sekundären Anlaß von Acetat (s. u.) können nahezu alle bekannten einfach ungesättigten Fettsäuren synthetisiert werden, also beispielsweise C_{18} Tetracosen



hier, die physiologische Mischung gesättigter und ungesättigter Fettsäuren auch bei einseitigem Nahrungsangebot aufrechtzuerhalten. Dies ist wichtig, da das Körperfett bei Körpertemperatur in flüssigem Zustand vorliegen muß.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren kann der Warmblüterorganismus nicht selber herstellen. Bei wachsenden Jungtieren führt eine Mangelernährung an solchen essentiellen Fettsäuren zu schweren Mangelerscheinungen selbst zum Tode (45). Beim Menschen sind entsprechende Mangelerscheinungen aber noch nicht beobachtet worden. Der mögliche Einfluß mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf den Plasmacholesterinspiegel wird auf Seite 662 besprochen.

sättigte Fettsäure, THANNHAUSER und seine Mitarbeiter (4, 5) konnten aber aus Lunge und Hirn ein Lecithin isolieren, das zwei Moleküle Palmitinsäure enthält. Lecithine, die nur gesättigte Fettsäuren enthalten, nennt man *Hydrolecithine* wie

das *Lysolecithin* mit stark hämolytischen Eigenschaften

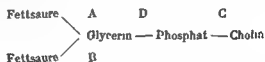
Lecithin ist weiß, paraffinartig, plastisch und stark hygroscopisch, an der Luft zerfließt es gewöhnlich zu einer weichen Masse. Die ungesättigten Fettsäuren des Lecithins sind meist sehr instabil und oxydieren bereits an der Luft, wodurch dunkle, übelriechende Substanzen entstehen. Lecithin ist, außer in Aceton und Methylacetat, in nahezu allen Fettlösungsmitteln löslich. Hydrolecithin ist ätherunlöslich. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß Lecithin in Wasser sehr stabile kolloidale Lösungen bildet und dabei die Tendenz hat, auch andere, nicht wasserlösliche Substanzen mit in Lösung zu nehmen. Diese lösungsvermittelnde Eigenschaft des Lecithins wird in der Nahrungsmittelindustrie bei der Herstellung von Backwerk viel ausgenutzt (in der Küche durch Verwendung von Eigelb).

Von den Spaltprodukten des Lecithins kommt das *L-α-Glycerinphosphorylcholin* in der Natur frei vor. SCHMIDT und THANNHAUSER (6) haben es in größeren Mengen aus dem Pankreas isoliert, wo es vermutlich mit dem Lipocain von DRACOSTER identisch ist. In kleineren Mengen ist es aber auch in anderen Geweben nachweisbar.

FISCHER und BAER (7) haben *L-α-Glycerinphosphorsäure* synthetisiert, und BARR und KATES haben daraus *Glycerinphosphorylcholin* (8) und *Lecithin* (9) dargestellt.

Cholin ist eine starke Base, die mit allen Säuren sehr leicht Salze bildet. Einige dieser Salze sind sehr schwer löslich und eignen sich deshalb besonders gut zum Nachweis der Substanz, so vor allem das Chloroplatinat und Dipikrylaminat (Isolierung) und das Reineckat (Colorimetrie).

Der Abbau des Lecithins durch Alkali (Verseifung) führt zu der Bildung von *Glycerinphosphorsäure*, also saurem löslichem organischem Phosphat. Dies ist die Grundlage der Bestimmungsmethode von SCHMIDT und THANNHAUSER (10). Die enzymatische Hydrolyse geschieht durch eine ganze Reihe sehr strukturspezifischer *Lecithinasen*, von ARTON (11) auch *Phosphorlipasen* genannt, da die Kophaline in gleicher Weise wie Lecithin durch diese Fermente gespalten werden sollen. Die Lecithinasen werden folgendermaßen definiert:



Lecithinase A spaltet aus dem Lecithin die ungesättigte Fettsäure ab und bildet *Lysolecithin*. Das Ferment wurde zuerst im Gift der Kobra aufgefunden, ist aber vermutlich ein Bestandteil aller Schlangengifte. Es kommt außerdem auch in verschiedenen Organen vor. Die Frage, ob auch *Hydrolecithine*, also Substanzen, die nur gesättigte Fettsäuren enthalten, gespalten werden, ist noch nicht endgültig beantwortet.

Lecithinase B (*Lysolecithinase*) spaltet *Lysolecithin* in *Glycerinphosphorylcholin* und Fettsäure, auf intaktes Lecithin wirkt das Ferment nicht. Von einigen Autoren wird als *Lecithinase B* ein Ferment bezeichnet, das aus dem intakten Lecithin beide Fettsäuren abspaltet. Es ist aber möglich, daß es sich bei solchen Präparaten um ein Gemisch von *Lecithinase A* und *Lysolecithinase* handelt.

Die Bildung der Ketonkörper Acetessigsäure, β -Oxybuttersäure und Aceton kommt durch einen Nebenschluß des Fettstoffsabbaues zustande, aus zwei Molekülen Acetyl CoA entsteht Acetoacetyl CoA und HCoA, wenn andere Acceptor für die Acetylgruppe (vor allem Oxalacetat) nicht zur Verfügung stehen. Im normalen Stoffwechsel werden die Ketonkörper verbrannt. Anders ist dies bei Diabetes (s. 23), Hunger oder einigen selteneren Umständen. Plasma und Harn enthalten in etwaungsweise geringe, aber nachweisbare Mengen Ketonkörper. Bestehen die im Körper verbrannten Nährstoffe vorwiegend aus Fett, wie dies nach zweitägigem Fasten, nach schwerer körperlicher Tätigkeit im nüchternem Zustand oder im Fieber bei gleichzeitiger Nahrungskarenz der Fall sein kann, so kann die Ketonämie Werte bis über 30 mg% die Ketonurie Ausscheidungen bis zu 10 g pro Tag erreichen. Diese Werte sind immer noch klein, wenn sie mit der Ketonie bei Diabetes verglichen werden und klinische Bedeutung kommt ihnen nicht zu. Lediglich die Nitroprussidnatriumreaktion im Harn kann gelegentlich positiv ausfallen, doch macht die Abwesenheit gleichzeitiger Glucosurie die Deutung leicht.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

LANG K. Der intermediäre Stoffwechsel Berlin 1952 — STRACK F. Die Exkretion der Resorption (Aufsorgung) in Flaschenträger-Lehnartz Physiologische Chemie und Stoffwechsel Berlin Göttingen Heidelberg 1954 — LANG K. Stoffwechsel der Fische

Einzelstellungen

1 CURRIEL W E Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animal Paris
- 2 KLENK E Diett F und DIZOLD W Ztschr physiol Chem 272 (1952) 185
- 3 HONGSTRÖM B Acta physiol Scand 25 (1952) 328 - 4 MARRAS J Verh Anat Ges
Ath Anat 91 (1881) 107 " " " " " " " " " "
127 (1891) 230 68, - 5 " " " " " " " " " "
Rev 26 (1906) 103 " " " " " " " " " "
pharmacol acta 10 (19
BICK I W J Nutrit " " " " " " " " " "
I W J Nutrit 52 " " " " " " " " " "
biophysica acta 25 " " " " " " " " " "
122 - 9 VERZAR F " " " " " " " " " "
VERZAR F und J " " " " " " " " " "
Biochem Z (1938) 161 - 10 JERGER L Annvers Arch Physiol 1938 101
11 ARMOT C Phosphorus Metabolism 2 Hand S 203-212 Baltimore 1952
12 unizity " " " " " " " " " "
NIELSEN K " " " " " " " " " "
O Acta phy- " " " " " " " " " "
physiol pharmacol acta 10 (1952) 51 - 13 WIRLAND II, und HORGE R Leber Chirur

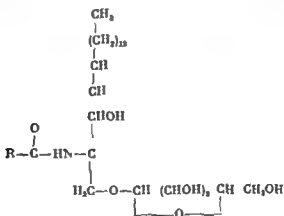
Lipoidstoffwechsel

Von

Nepomuk Zollner

Sphingomyelin ist unloslich in Aceton und Ather, relativ leicht loslich in heissem Athanol und Methanol sowie in Eisessig. Wie Lecithin emulgiert sich Sphingomyelin in Wasser. Fur die chemische Bestimmung ist die Widerstandsfähigkeit gegen mil alkalische Hydrolyse wichtig, durch die eine Trennung von den leicht hydrolysierbaren Glycerinphosphatiden moglich ist (10). Die wichtigste Fettsäure im Sphingomyelin ist die Lignocerinsäure (*n* Tetracosansäure). In Sphingomyelinen aus Hirn kommt außerdem Nervonsäure, eine einfach ungesättigte Lignocerinsäure, daneben Stearinsäure (23). In Lunge und Milz bestehen die Fettsäuren des Sphingomyelins aus gleichen Teilen Palmitin- und Lignocerinsäure (23). Stearinsäure und Nervonsäure werden nicht gefunden. Es gibt also eine Reihe von Sphingomyelinen, die durch ihre Fettsäuren unterschieden werden können. Ob daneben auch Sphingomyeline gibt, die zwei Fettsäuren enthalten, ist ungewiß, die bisher bekannten reinen Präparate enthalten alle nur eine. Statt des Sphingosins kommt im western Dihydrosphingosin vor, so daß die strukturelle Vielfalt ganz außerordentlich ist. Auf Grund der Analogie der Sphingomyeline zu den Lecithinen hat man außerdem vermutet, daß es auch dem Cephalin analoge Verbindungen geben mußte und tatsäclich hat BRAYTE (24) Hinweise auf die Existenz colaminhaltiger Sphingosulipide gefunden.

Auch die Cerebroside wurden von THILDICHMANN entdeckt. Ihrer Strukturformel entsprechend können sie als Acylamid des Psychosins oder als Glykosid eines Ceramids



aufgefaßt werden. Aus der Protagonfraktion erfolgt ihre Abtrennung von den Sphingomyelinen durch Eisessig, in dem Cerebroside unloslich sind, oder durch Pyridin, in dem Cerebroside loslicher als Sphingomyeline sind. Auch die Cerebroside unterscheiden sich untereinander wie die Sphingomyeline durch die Art ihrer Fettsäuren sowie durch das Vorkommen von Dihydrosphingosin. Die Fettsäuren der Cerebroside sind Lignocerinsäure, Cerebronsäure (Oxylignocerinsäure), Nervonsäure und Oxynerbonsäure. Daneben kommen kleine Mengen der gesättigten Fettsäuren von C_{18} — C_{26} vor. Fur das Lignocerylpsychosin wird in der deutschen Literatur der Ausdruck *Acrasin* fur das Cerebrosid der Cerebronsäure, der Ausdruck *Phrenosin* gebräuchlich. Während die normalen Cerebroside als Hexose fast ausschließlich Galactose enthalten (s. AGUIOV (25)) bei der Gaucherschen Krankheit erstmals Glucosidocerebroside. Die Arbeit blieb lange unbekannt, so daß HALLIDAY DEUEL und Mitarbeiter (26) sowie KLECKA (27) unabhängig davon die Entdeckung wiederholen konnten. Das Gauchercerebrosid unterscheidet sich auch dadurch von den normalen

J. T. HENSING in Gießen stellte 1719 fest, daß Phosphor ein normaler Bestandteil des Gehirnes ist. Erst VALQUELIN erkannte (1812), daß es sich um phosphorhaltige Fettstoffe handelte. GORLEY (1846—1850) konnte aus dem Eigelb eine solche phosphorhaltige Substanz isolieren, die er Lecithin nannte, als ihre Spaltprodukte fand er gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sowie Glycerinphosphorsäure. Die Identifizierung der stickstoffhaltigen Base des Lecithins mit dem 1862 von STRECKER aus Galle isolierten Cholin gelang DIACONOW (1867/68). STRECKER stellte als erster die heutige Strukturformel des Lecithins auf.

Die nächsten wichtigen Fortschritte auf dem Gebiete der Lipidchemie verdanken wir J. L. W. THUDICHUM (1874—1901), der im Verlaufe seiner Arbeiten über die Chemie des Gehirnes das Kephalin, das Sphingomyelin und die Cerebroside sowie eine Reihe ihrer Spaltprodukte entdeckte. THUDICHUM war auch der erste, der eine brauchbare Klassifizierung der Lipide einfuhrte, und zwar unterschied er phosphorhaltige Phosphatide von den phosphorfreien Verbindungen. 1911 entdeckte TIZEN das Colamin, welches kurz darauf von BALWYN als Bestandteil des Kephalins angesprochen wurde. Weitere wichtige Fortschritte bestanden in der Isolierung der Acetalphosphatide durch EULGEN und seine Mitarbeiter zwischen 1924 und 1930 und der Phosphatidsäure durch CHIBNALL und CHANNON (1927). 1930 wies ANDERSON nach, daß Inosit ein Bestandteil der Lipide des Tuberkelbacillus ist. In den Jahren 1935 bis 1940 isolierte KLEVA die ersten Ganglioside, nachdem die Existenz dieser Substanzgruppe schon früher von WALZ sowie LEVENE und LAYNSTEINER vermutet war. 1941 wurde Cardiolipin von FANGBORN aufgefunden. Aus jüngster Zeit sind die Arbeiten von FOLCH, SCHNEIDER und WOOLLEY zu nennen. Auf Grund derer heute erwiesen ist, daß die „Kephalinfraktion“ des Gehirns aus wenigstens drei verschiedenen Phosphatiden besteht, nämlich Phosphatidylecolamin, Phosphatidylserin und Diphosphorinositid.

Neben den Forschern, denen es gelang, neue Lipide zu isolieren, müssen die erwähnt werden, welche die Struktur dieser Substanzen aufklärten. Hier sind in erster Linie THIERFELDER und sein Schüler KLEVA zu nennen, die wichtige Arbeiten über die sphingosinhaltigen Lipide lieferten, ferner THANNHAUSER, der Ceramide und einige seltenere Lipide aus verschiedenen Organen isolieren konnte. In letzter Zeit hat H. E. CARTER den Satz der Amino- und Hydroxylgruppen im Sphingosin aufgeklärt. HAEN und seine Mitarbeiter haben Lecithine und Kephaline synthetisch aufgebaut.

Über die Fragen der *Nomenklatur der Lipide* besteht noch keine Einigkeit. Im deutschen Sprachgebrauch bezeichnet man als Lipide die fettartigen Substanzen mit Ausnahme der Neutralfette, während im angelsächsischen der Ausdruck auch die Neutralfette mit einschließt. Im Deutschen und Englischen spricht man gewöhnlich von Lipiden, während die amerikanische Literatur den Ausdruck *lipids* bevorzugt.

Alle Lipide bestehen aus Fettsäure, einem Alkohol und meistens aus einer oder mehreren weiteren Gruppen wie Phosphatestern, organischen Basen, Aminosäuren, Zuckern, langkettigen Aldehyden, usw. Die alte Klassifizierung richtet sich dabei nach der Anwesenheit von Phosphorsäure. Phosphorhaltige Lipide werden darin als Phosphatide bezeichnet (oder synonym dazu, Phosphorlipide) und in Monoamino-

Tabelle 80 Normale Konzentrationen der Fette und Lipide im Plasma

Normalwerte, falls nichts anderes angegeben, nach THANNHAUSER oder ZOLLNER aus dem nach BEVOTTI (36), SCHRETTLEN (37) und FEULGEN und Mitarbeitern (38)

Folgende Bestimmungsmethoden sind zweckmäßig: Gesamtfettsäuren nach STODAR und DELAY (39), Cholesterin nach SCHÖETHELNER und SPERRY (40), Lipoidphosphor und verseifbare Phosphorlipide nach SCHMIDT, BEVOTTI, HERSHMAN und THANNHAUSER (10), cholinhaltige Lipide nach EYTEMAN und CHAIKOFF (41), Athanolamin plus Serum nach ARON (42), Plasmalogen nach FELLGEN und Mitarbeitern (38)

Die Berechnung der einzelnen, nicht direkt bestimmbar Fraktionen geschieht bei Plasmalogen wie folgt:

Phosphorlipide = Lipoidphosphor \cdot 25, (andere Autoren \cdot 26)

Neutralfett = Neutralfettsäuren \cdot 1,0%

Neutralfettsäuren = Gesamtfettsäuren — (Cholesterinesterfettsäuren + Phosphorlipidfettsäuren)

Neutralfettsäuren (mmol/l) = Gesamtfettsäuren (mmol/l) — [Estercholesterin (mmol/l) + 2 Lipoidphosphor (mmol/l)]

Nach dem Einsetzen der Molekulargewichte und Umrechnen auf mg% ergibt sich: Neutralfett (mg%) = 1,0% [Gesamtfettsäuren (mg%) — (Estercholesterin (mg%) \cdot 0,72 + Lipoidphosphor (mg%) \cdot 17,9)]

Ein weiteres Beispiel

Gesamtlipoidcholin = Sphingomyelincholin + Lecithincholin

Diese Berechnungen beruhen auf der Annahme, daß alle Serumlipide bekannt sind und quantitativ erfaßt werden. Dies ist nicht immer der Fall. So bleibt im ersten Beispiel unberücksichtigt, daß Plasmalogene und Sphingomyeline weniger als zwei Fettsäuren enthalten. Im zweiten, daß es möglicherweise auch athanolaminhaltige Sphingomyeline gibt.

Es muß weiter berücksichtigt werden, daß die Konzentration dieser Stoffe in der Vorernährung abhängt. So führt Hunger zu einer Verminderung der Cholesterin-, Fettsäuren- und Phosphorlipiden (oder plasmalogenreiche) Ernährung zu einer über 24 Stunden hinaus persistierenden Vermehrung dieser Stoffe im Blut.

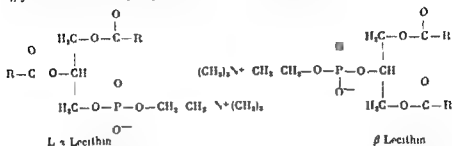
	mg%	mmol/l
Gesamtfettsäuren	190—450 200—400 (36) 220—310 (37)	6,86—16,25 7,22—14,45 7,94—11,18
Neutralfettsäuren	0—200	
Neutralfett	0—200	
Gesamtcholesterin	150—260	3,88—6,72
Freies Cholesterin*	35—90	0,91—2,33
Lipoidphosphor	6—10	1,94—3,23
Gesamtphosphorlipide	150—250	
Sphingomyeline (nicht verseifbare Phosphorlipide)	10—30	
Verseifbare Phosphorlipide	120—230	
Lecithin	120—230	
Kephalin	0—20	
Plasmalogen (als Plasmal)	2,2—3,0 (38)	
„Gesamtlipide“	400—700	

von 13
je
Ver-
die

Chemie der Lipoide

Chemie der Glycerinlipoide (Glycerinphosphatide)

Lecithin kann man als Cholinester einer Phosphatidsäure oder als Ester eines Diglycerides mit Cholinphosphorsäure auffassen. Entsprechend



den zwei Isomeren von Diglyceriden (1,2 (α, β) und 1,3 (γ, δ)) sind zwei Arten von Lecithinen vorstellbar, die als α und β Lecithine bezeichnet werden je nachdem ob die Cholinphosphorsäure mit dem endständigen oder mittelständigen Hydroxyl des Glycerins verestert ist. Tatsächlich konnten nach alkalischer Hydrolyse des Lecithins auch α und β Glycerinphosphorsäure isoliert werden. Bei diesem Gemisch der beiden Substanzen handelt es sich aber vermutlich um ein Kunstprodukt, das dadurch entsteht, daß bei der Hydrolyse mehrwertiger Alkohole Phosphorsäureester sich durch die Bildung cyclischer Zwischensubstanzen umlagern können. (Dies ist im Abschnitt über den Nucleinstoffwechsel ausführlicher dargelegt.) Durch enzymatische Hydrolyse von natürlichen Lecithinen entsteht ausschließlich L α Glycerinphosphorylcholin. Auch die frei vorkommende Glycerinphosphorsäure besteht lediglich aus der optisch aktiven γ Form, und zwar in der L Konfiguration. Wenn auch das



Vorkommen eines β Lecithins damit noch nicht widerlegt ist, weisen doch alle eindeutigen Befunde dahin, daß in der Natur lediglich das α Lecithin in der L Form eine Rolle spielt.

Die Isolierung des Lecithins aus Organen geschieht auf Grund seiner Löslichkeit. Von den acet unlöslichen Lipoiden stellt das Lecithin die alkohol lösliche Fraktion dar. Die weitere Reinigung geschieht entweder mit Cadmiumsalzen, die mit Lecithin alkohol unlösliche Verbindungen bilden oder chromatographisch an der Aluminiumoxydsäule (29).

Entsprechend der Vielzahl der in der Natur zur Verfügung stehenden Fettsäuren gibt es auch vom L α Lecithin eine große Reihe analoger Verbindungen. Durch geeignete chromatographische Trennungsgänge können serologisch aktive Lecithine abgetrennt werden (3). Die meisten Lecithine enthalten je eine gesättigte und eine ungesättigte

Tabelle 81 Verteilung der Lipide bei Elektrophorese in Papier (NIKKILÄ (45)) und Gels (SCHETTLER (37)). Die Benennung der Lipidfraktion erfolgt nach der nachstgelegenen Globulinfraktion, doch ist die Lage der Gipfel nicht identisch. Die Gehalte sind in Prozent des Gesamtgehaltes angegeben. Die Acetalphosphatide sind auf α_1 , α_2 und β Fraktion verteilt (88).

	Papier			Starke		
	$\Lambda + \gamma_1$	α_2	β	γ_1	γ_2	β
Cholesterin	14.3—12.4	5.1—16.8	53.5—74.8	38.5	8.0	53.5
Phosphorlipide	26.6—50.7	7.3—23.4	29.2—59.3	5.5	12.2	33.3
Fettsäuren				4.2	18.3	3.3

Auch durch Ultrazentrifugierung können verschiedene Lipoproteine aus dem Plasma abgetrennt werden und zwar auf Grund ihres verschiedenen spezifischen Gewichtes, das vom Lipidgehalt abhängt. Der Grad der Sedimentierung im Schwerfeld wird dabei durch sogenannte S_z Werte (eine Modifikation der Svedberg Einheiten (S^{100})) angegeben und zwar bedeutet eine Zunahme der S_z Zahlen zunehmenden Fettgehalt. Normalerweise kommen (nach GOFMAN (47)) nur Lipoproteine mit S_z Zahlen unter 10 vor, bei pathologischen Zuständen aber auch Lipoproteine höherer S_z Klassen.

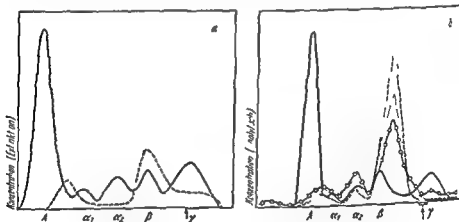


Abb. 118 Vergleich zwischen der Serumelektrophorese in Papier (a) (nach SWANV) und in Stärke (b) (Zonenelektrophorese nach SCHETTLER)

— Eiweiß
 --- Lipide
 ↑ Auftragsstelle

b) Zonenelektrophorese (63 Jahre Herzinfarkt). Das Serum wird an einer Stelle einer Starkesaule eingesetzt, die nach Elektrophorese in Scheiben zerschnitten und chemisch analysiert wird (Von Herrn Prof. G. SCHETTLER freundlicherweise überlassen).

— Eiweiß
 --- Cholesterin (gesamt)
 --- Phosphorlipide
 -o-o- Fettsäureester

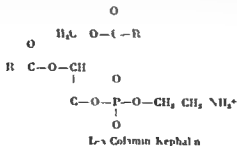
Lecithinase C (Cholinphosphatase) konnte bis jetzt mit Sicherheit nur in Karotten und Kohl nachgewiesen werden wenn auch indirekte Belege für die weitere Verbreitung des Enzyms vorliegen. Vermutlich spaltet Lecithinase C aus anderen Phosphorlipiden ebenfalls die Base ab.

Lecithinase D konnte bisher nur in Clostridien gefunden werden (*Clostridium Welchii oedematicus*). Im *Clostridium Welchii* ist das Ferment vermutlich mit dem α -Toxin identisch. Das *Clostridium*-ferment wird von CARTER (1) als Lecithinase C bezeichnet. Dies ist bei Betrachtung der Reihenfolge der Bindungen zwar logischer, vermehrt aber die ohnehin bedauerliche Verwirrung in der Nomenklatur dieses Gebietes. Es ist also bei Lektüre einschlägiger Literatur dringend anzuraten, sich Gewißheit über die Bedeutung der von den Autoren verwendeten Bezeichnungen zu verschaffen.

Als Kephaline bezeichnet man nach MACLEAY Glycerinphosphatide, deren Stickstoff in Aminogruppen enthalten ist. Dementsprechend kann man die Kephaline als Ester von Phosphatidyluren mit Substanzen, die Alkohol und Aminogruppen enthalten, auffassen. Zunächst wurde Kephalin als die Verbindung eines einzigen Aminoalkohols, Colamin, angesehen. Erst FOLCH gelang es aus der Kephalinfraktion neben dem Phosphatidylcolamin (Phosphatidylithanolamin) noch Phosphatidylserin abzu-

Die Eigenschaften der Kephaline ähneln im allgemeinen denen der Lecithine. Auch die Kephaline dürften nur in der $L\alpha$ -Form vorkommen. Früher wurden die Kephaline als die alkoholunlösliche Fraktion der acetonunlöslichen Lipide angesehen. Tatsächlich hat diese Unterscheidung nie recht befriedigt und Colamin-Kephalin z. B. hat die gleiche Alkohollöslichkeit wie Lecithin. Die enzymatische Spaltung der Kephaline erfolgt vermutlich durch die gleichen Fermente wie die Spaltung der Lecithine, ebenso gibt es ein dem $L\alpha$ -Lecithin entsprechendes $L\alpha$ -Kephalin.

Der wichtigste Vertreter der Kephaline ist das *Colamin-Kephalin* (Phosphatidylithanolamin). *Itanolamin* (Aminoithanol, Colamin) ist eine viel schwächere Base als Cholin. Die zu seinem Nachweis geeigneten Salze sind das Chloroaurat und das Pikroborat. Zum analytischen Nachweis dienen jedoch gewöhnlich Methoden, die sich auf die Dissoziation des Colamins gründen.



Dem Colamin-Kephalin nahe verwandt ist das *Phosphatidylserin*. Die Unterscheidung der beiden Stoffe ist nicht nur wegen der sehr ähnlichen Löslichkeit schwierig (s. u.), sondern die Trennung eines verhältnismäßig unständlichen Verbindungsstoffs (s. u.) ist auch weil Serin und Colamin eine Reihe gemeinsamer analytischer Reaktionen

Normaler Stoffwechsel der Lipide

Zuverlässige Untersuchungen über den Stoffwechsel der Lipide hängen von der Voraussetzung der quantitativen Bestimmbarkeit der untersuchten Substanz ab. Dafür wäre als Idealfall die quantitative Isolierung oder die Messung mit Hilfe einer ganz spezifischen Reaktion zu fordern, doch kann dieser Forderung nur in den seltensten Fällen genügt werden. Zwar gelingt die Abtrennung der Lipide von nicht lipoiden Beimengungen meist zuverlässig, dagegen erweist sich die Differenzierung der Lipide als schwierig. So enthalten beispielsweise sowohl Glycerin als auch Sphingosinphosphatide Lipoidphosphor, Lecithin und Sphingomyelin enthalten beide Cholin, Glycerinlipide und Neutralfette sind Verbindungen des Glycerins usw. Darüber hinaus macht die Unkenntnis der genauen Molekulargewichte, teils auf Grund der wechselnden Fettsäureanteile, teils wegen der nicht endgültig geklärten Struktur, die Umrechnung vom analytisch bestimmten Teil auf die Gesamtsubstanz unsicher. Alle Angaben über den Lipidstoffwechsel sind deswegen mit einer Reihe von Vorbehalten belastet. Ein Befund veränderten Phosphatidstoffwechsels ist erst von Bedeutung, wenn geklärt ist, welche Phosphatide betroffen sind, Glycerinphosphatide oder Sphingomyeline. Bei der Niemann-Pickschen Krankheit wurde beispielsweise 1920 entdeckt, daß die gespeicherte Substanz ein Phosphatid ist, und stillschweigend angenommen, daß alle Phosphatide vermehrt sind. Erst KLEVAY zeigte einige Jahre später, daß die Speichersubstanz lediglich aus Sphingomyelin besteht. Ein anderes Beispiel sind die Plasmalogene, die als Stoffgruppe lang bekannt sind, erst in der jüngsten Literatur wird aber berücksichtigt, daß sie in manchen Organen einen meßbaren Anteil der Gesamtphosphatide ausmachen.

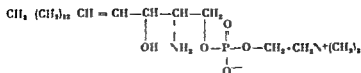
Stoffwechsel der Glycerinlipide (Glycerinphosphatide)

Isotopenversuche am lebenden Tier zeigen eindeutig, daß die Synthese von Phosphatiden aus ihren Bestandteilen ein sehr rasch ablaufender Vorgang ist. Anscheinend ist eine ganze Reihe von Organen zur Phosphatidsynthese befähigt. Den größten Anteil hat jedoch die Leber, und es ist bereits bewiesen, daß das Organ sowohl ^{32}P als auch ^{14}C -Acetat und markiertes Cholin in Phosphatide einbauen kann, also zur Synthese des ganzen Moleküls befähigt ist. Vergleichende Befunde an anderen Organen enthält Tabelle 82.

Tabelle 82 Lipidumsatz im Gewebe

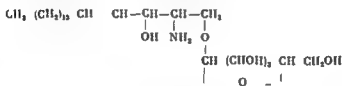
Isotopenkonzentration in den Phosphorlipoiden aus verschiedenen Rattengeweben nach Zufuhr von ^{32}P , ^{14}C Palmitinsäure und ^{14}C Cholin (11). Angabe in Prozenten der Aufnahme durch die Leber.

Gewebe	Zugeführte Verbindungen		
	^{32}P Phosphat	^{14}C Palmitinsäure	^{14}C Cholin
Leber	100	100	100
Dünndarm	96	38	88
Niere	57	22	73
Herz	27	18	19
Skelettmuskel	9	11	—
Gehirn	3	—	5



Sphingosinphosphorylcholin

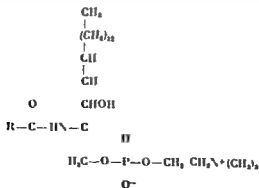
Psychosin ist das Galactosid des Sphingosins. Es ist ein Baustein der Cerebroside, die die freie Substanz in Organen vorkommt, ist noch nicht untersucht. *Psychosin* ist durch seine Aminogruppe eine Base, sein Sulfat ist wasserlöslich. Durch die Glykosidation des Emulins wird dieses wasserlösliche Derivat gespalten, einer der wenigen Hinweise auf den Stoffwechsel der Sphingosinlipide.



Psychosin

Neuraminsäure wahrscheinlich eine den Kohlenhydraten nahestehende Aminosäure wurde von KLENA (20) als Bestandteil der Ganglioside isoliert, wo sie gemeinsam mit Chondroitin vorkommt. Die Substanz ist vermutlich mit der Hämamin Säure von YAMAKAWA und STRECK (21) identisch, die von diesen Autoren aus Hämatoxiden der Ganglioside der Erythrocyten isoliert wurde. KLENA (22) hat weiterhin festgestellt, daß *Neuraminsäure* auch als Bestandteil von Mucoproteinen vorkommt. Andere Autoren haben neuraminsäureähnliche Verbindungen in anderen Mucinen nachgewiesen. Im Serum ist *Neuraminsäure* in hoher Konzentration enthalten (0,2 mg%) wohl als Bestandteil eines Mucoproteins (BONN (33)). Die von BLIX (31) festgestellte *Sialinsäure* ist vermutlich Acetylneuraminsäure.

Sphingomyelin wurde zuerst von THUDICHUM aus Gehirnen isoliert. Die Substanz besteht aus je einem Molekül Fettsäure, Sphingosin und Phosphorylcholin. Die Strukturformel zeigt eine gewisse Analogie zu Lecithin. Durch den Stickstoffgehalt des Sphingosins ist das N/P-Verhältnis im Molekül 2/1, daher die alte Bezeichnung *Diaminophosphid*.



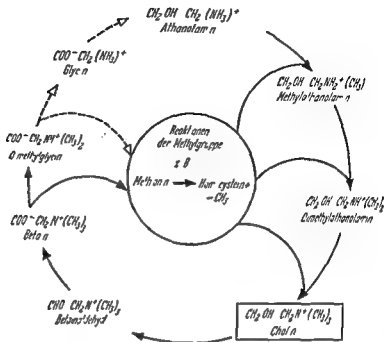


Abb. 120 Stoffwechsel des Cholins (11)

Kephalin in Colamin Kephalin durch Methylierungen eine Biosynthese von Lecithin aus Colamin Kephalin geschehen kann. ARON (11) hat hierzu festgestellt, daß Dimethylathanolamin in die Phosphatide der Rattenleber eingebaut werden kann, obwohl Phosphatide normalerweise die Substanz nicht enthalten (58). Da Dimethylathanolamin sehr rasch zu Cholin methyliert werden kann, ist es wahrscheinlicher, daß die Methylierungsreaktionen an der freien Base stattfinden, eine Lecithinsynthese aus Kephalin in nennenswertem Maße dagegen nicht stattfindet.

Das Vorkommen einer Reihe von Bruchstücken des Phosphatidmolekuls, wie Glycerin

delt. Isotopenversuche ergaben zunächst unklare Ergebnisse, da nicht eindeutig entschieden werden konnte, ob z. B. injiziertes Phosphorylcholin in toto in Phosphatide eingebaut oder vorher hydrolysiert und bruchstückweise verwendet wurde. Vor einigen Jahren gelang es FRIEDMAN und LEHNINGER (59), eine Phosphorlipidsynthese in isolierten Mitochondrien mit intakter Atmung, besonders bei Zusatz von Glycerin, ATP und Malat, zu erreichen. KORNBERG (60) konnte dann aus Leber ein Fermentsystem isolieren, das sowohl Glycerinphosphat als auch Phosphorylcholin zur Synthese phosphatidartiger Substanzen verwertet. Zusätze von Coenzym A und ATP steigerten die Ausbeute an Reaktionsprodukt. Befunden ließen sich zwei Reaktionsschemata (A) aufzählen:

A	Phosphatid	Diglycerin	Phosphatid
B1	Glycerin	Phosphatid	Phosphatid
2	Phosphatid	Phosphatid	Phosphatid

Cerebrosiden daß es größere Mengen Behensäure enthält. In geringen Mengen können auch normale Organe (Rindermilz) Glucosidocerebroside enthalten (28).

Die *Ganglioside* zuerst von KLEVE (29) aus dem Gehirn isoliert, zeichnen sich durch eine Reihe besonderer Eigenschaften aus, die durch den Gehalt an Neuraminsäure bedingt sind. Sie geben eine blaurote Farbreaktion bei der Biarchen Probe, bei Erhitzen mit Säure entstehen Humine. Neben Neuraminsäure enthalten die Ganglioside Galactose und Glucose. Die Art der Verknüpfung dieser Gruppen sowohl untereinander als auch mit dem Acylsphingosin ist noch nicht geklärt. In den Gangliosiden des Nervensystems wiegt die Stearinsäure vor. In Wasser sind die Ganglioside im Gegensatz zu den meisten anderen Lipoiden löslich.

Die *Sulfatide* sieht man heute auf Grund der Arbeiten von BLIX (30) als Sulfatester von Cerebrosiden an. Die Schwefelsäure ist nur am sechsten C Atom der Galactose verestert (32).

Plasmalipide

Das Plasma des Menschen ist, wenn die letzte fettthaltige Mahlzeit mehr als zehn Stunden zurückliegt, normalerweise klar, obwohl es meßbare Mengen von Fetten und Lipiden enthält, ja es zeigt nicht einmal einen Tyndalleffekt. Deshalb ist anzunehmen, daß die Fette und Lipide im Serum in sehr kleinen Micellen oder gar in molekuldisperser Form gelöst sind, obwohl die meisten von ihnen in Wasser ausgesprochen unlöslich sind. Der Versuch, die Lipide aus normalem Plasma durch Äther quantitativ zu entfernen, gelingt nicht; die Affinität der Lipide zum nativen Plasma ist also größer als zum Äther. Erst wenn die Plasmaeierweiße durch drastische Maßnahmen denaturiert werden (Säure, Alkohol, Aceton, Hitze, Einfrieren und Auftauen) gelingt die Lipidextraktion. Eine Aggregatbildung der Lipide mit Eiweiß ist die wahrscheinlichste Erklärung für dieses Phänomen.

Schon vor längerer Zeit konnte MACHENBORN durch fraktionierte Salzfüllung aus Serum eine Verbindung aus Eiweiß und Lipiden gewinnen, die er *centrifugally precipitable* nannte. Diese Substanz erschien bei einer Reihe von Proben einheitlich. Auf Grund der Versuche von MACHENBORN und späteren Autoren wird heute allgemein angenommen, daß die Lipide des Plasmas an Eiweiß gebunden sind. Verbindungen aus Lipid und Eiweiß werden *Lipoproteine* genannt. Es ist auch gelungen, aus Plasma einige nahezu reine Lipoproteine zu isolieren. Die Art der *Protein-Lipid-Bindung* in diesen Substanzen ist aber noch ungeklärt. Ebenso ist noch nicht gesichert, ob die isolierten Lipoproteine tatsächlich im nativen Serum vorkommen und nicht nur Kunstprodukte der Isolierung darstellen. Selbst wenn die Lipoproteine sich als Kunstprodukte erweisen sollten, sind sie als Modellsubstanzen von großer Bedeutung. Darüber hinaus sind die Ergebnisse der physikalischen Auftrennung der Lipoproteine für die Klinik von gewissem diagnostischem Wert. Die Frage, ob bei einem gegebenen Problem die chemische Analyse der Plasmalipide oder die physikalische Bestimmung der Lipoproteine wichtigere Ergebnisse liefert, hängt von der Natur der zugrundeliegenden Veränderung ab.

Die Bedeutung der Vermehrung von Neutralfetten oder Cholesterin und seinen Estern ist in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt. Neben übrigen Lipiden des Serums handelt es sich fast ausschließlich um Phosphorlipide, und zwar größtenteils um Lecithin, Cephalin und Sphingomyelin, sind nur in geringen Mengen vorhanden. Ein kleiner Teil der Phosphatide liegt als Acetylphosphatide vor. Die Bestimmung der sogenannten Gesamtlipide wird als Maß für den Fett- und Lipid-

gehalt des Plasmas verwendet. Diese Bestimmung beruht auf der Wägung eines mit Lipidlösmitteln hergestellten Extraktes, eine pathophysiologisch brauchbare Bedeutung kommt ihr nicht zu, und ihr diagnostischer Wert ist begrenzt. Cholesteride sind im Plasma nur in Spuren nachweisbar.

Lipidbestimmungen im Plasma (Tab. 80) gehen fast immer von Extrakten mit organischen Lösungsmitteln aus. Diese Lipidextrakte enthalten im Routinebetrieb immer gewisse Mengen nichtlipider Beimengungen, deren Natur berücksichtigt werden muß. So sind vor allem Stickstoffbestimmungen in Lipidextrakten mit Vorbehalt zu beurteilen. Phosphorbestimmungen dagegen ein mehr zuverlässiges Maß für Phosphorlipide. Fraglich ist der Umrechnungsfaktor von Lipidphosphor auf Phosphorlipide. Er wird unterschiedlich mit 25 und 26 angegeben und schwankt je nach Art der untersuchten Phosphatide. Zufälligerweise besitzen Sphingomyeline und Lecithine sehr nah beieinander liegende Molekulargewichte, so daß die Umrechnung von Lipid P auf Phosphorlipide ohne Berücksichtigung der Zusammensetzung erfolgen kann. Zur weiteren quantitativen Bestimmung von Einzelfraktionen werden in den meisten detaillierteren Lipidbestimmungen verschiedene Hydrolysen verwendet. Die Bedingungen für eine quantitative Hydrolyse sind aber erst in einigen Fällen sorgfältig untersucht, so daß Fehler durch unvollständige Hydrolyse zustande kommen können. Dies gilt vor allem für die Bestimmung von Cholin nach Hydrolyse von Lecithin plus Sphingomyelin. Eine eingehende Beschäftigung mit Fragen der Methodik darf sich der experimentell Arbeitende gerade auf dem Gebiet der Lipide nicht ersparen, diesbezüglich sei vor allem auf die ausführlichen kritischen Diskussionen (113) auch von THANNHAUSER (99) und von BRATTE (24) verwiesen.

Die physikalisch-chemische Auftrennung der Lipoproteine kann durch die Elektrophorese, die Ultrazentrifuge und durch die Cohesche Plasmafraktionierung und Aufarbeitung dieser Fraktionen geschehen. Bereits BLIX, TISLICK und SVENSSON (43) hatten mittels *Elektrophorese* festgestellt, daß die Serumlipide nicht gleichmäßig auf alle Eiweiße verteilt sind, sondern vornehmlich in den α_1 und β Globulinen gefunden werden. Eine saubere Auftrennung gelang ihnen aber noch nicht. Durch *Elektrophorese* im Filterpapier (SWAN (44), NIKKILA (45)) lassen sich wenigstens zwei Lipidfraktionen im Serum erkennen (Abb. 117 Tab. 81). Ihrer Lage nach gehören sie teils zu den α_1 Globulinen, teils zu den β Globulinen, jedoch bleiben die Lipide bei der Papierelektrophorese teilweise hinter den Eiweißen zurück. Wesentlich schöner sind diesbezüglich die Ergebnisse der Plasmaelektrophorese in Stärke (SCHÜTTLER (47, 50)), bei welcher die Lipide zusammen mit gewissen Eiweißfraktionen wandern (Abb. 118).



Abb. 117. Papierelektrophorese von menschlichem Serum bei Infärbung auf Lipide (unten) oder Proteine (oben). In der Lipidfraktion sind die Streifen des Albumins (α_1) und der verschiedenen Globuline (α_2 , α_3 , β , γ) deutlich zu erkennen. Die Lipidstreifen liegen zwischen Albumin und α_1 und in der Gegend des β Globulins. Wanderungsrichtung von links nach rechts.

vielleicht dadurch ermöglicht, daß sie im Phosphatidanteil der Lipoproteine in einer Art Lösung gehen. Für diese Rolle der Phosphorlipide als Transporteure von Neutralfett und Cholesterin spricht, daß der Phosphatidspiegel sich normalerweise parallel zur Konzentration des Cholesterins bewegt (Tab. 79 und S. 637, 638). Durch die Einwirkung von Clostridium Welchii Toxin, welches das Lecithinmolekül zerstört, kann im Serum eine lipämische Trübung hervorgerufen werden, ein weiterer Beleg für die lösungsvermittelnde Funktion des Lecithins. Der naheliegenden Annahme, daß der Transport der Fettsäuren zwischen Depots und fettverbrennendem Gewebe in Phosphatidbindung erfolgt, stehen allerdings Versuche der Chaikoff'schen Schule entgegen, wonach die Phosphorlipide des Serums zwar mit denen der Leber, nicht aber mit denen anderer Gewebe ausgetauscht werden können (69). Auf Grund dieser Befunde sollte die Frage aber noch nicht als entschieden angesehen werden. Injizierte Phosphatide verschwinden rasch aus der Blutbahn, und zwar vornehmlich in die Leber, aber auch in Niere, Dünndarm, Milz, Erythrocyten und Muskeln. Wichtig ist die Hyperphosphatidämie, die bei Vögeln durch die Injektion oestrogener Hormone hervorgerufen werden kann und Ausdruck des Transportes vom Ort der Synthese zum Eierstock ist (63). Eine Vermehrung der Phosphatide kommt außerdem zusammen mit Hyperlipämien (Vermehrung von Neutralfett) vor, ganz gleich, ob diese zu sichtbarer Trübung des Plasmas (Lipämie) führen oder nicht.

Die Beobachtung, daß die Darmschleimhaut imstande ist, rasch Phosphorlipide zu bilden, hat früher dazu geführt, die Phosphorlipoidbildung als Zwischenreaktion der Fettresorption anzusehen. Heute weiß man, daß die Phosphorlipoidbildung im Darm eine von der Fettresorption unabhängige Funktion des Dünndarmes darstellt, da der ^{32}P Umsatz durch Fettverdauung nicht gesteigert und durch Nahrungskarenz nicht herabgesetzt wird. Fettresorption führt dagegen zu vermehrter Abgabe von Phosphatiden in den Chylus, vielleicht um diese eiweißarme Flüssigkeit zu befeuchten, größere Mengen Fett zu emulgieren.

In jedem Gewebe findet man die höchsten Konzentrationen an Glycerinphosphatiden dann, wenn es rasch wächst (als Tumor) oder stoffwechselmäßig aktiv ist. Für den Vergleich verschiedener Gewebe gilt diese Regel allerdings nicht, enthält doch Gehirn nahezu doppelt soviel Glycerinphosphatide wie Leber (Tab. 83).

In den Zellen sind die Phosphatide meist Bestandteile der Struktur, und zwar der Membrane.

25% des

Analysen meist noch keinen Einblick in die Struktur der Phosphatide.

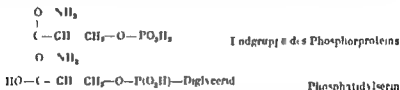
besondere keine Aufschlüsselung der Phosphatidfraktion in Sphingomyelin, Glycerinphosphatide und Plasmalogene, obwohl dies sehr wichtig wäre. Nur einzelne Befunde sind bekannt. So ist in Lebermitochondrien der Anteil des Sphingomyelins an den

weist auch die Beobachtung hin, daß Inkubation mit Lecithinase A die Membranen der dort vorkommender Fermente zerstört.

Zur Erklärung gewisser Eigenschaften der Zellmembranen, nämlich ihrer selektiven Permeabilität und ihrer Fähigkeit, Potentialdifferenzen aufrechtzuerhalten, hat man ihren Lipoidgehalt herangezogen, obwohl wenig sicheres über ihren Feinbau bekannt ist (64) und die entwickelten Vorstellungen weitgehend von Modellversuchen hergeleitet sind.

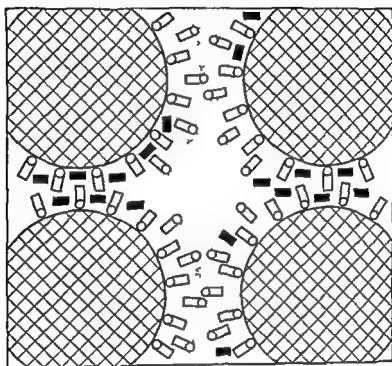
Die eingehendsten Erfahrungen über die Natur der Plasmalipoproteine wurden durch ihre Isolierung mit Hilfe des *Cohnschen Verfahrens* (16) gewonnen, wenn auch durch die Arbeiten von CHAMBERS und MACHEBOEUF bereits früher weitgehend gereinigte Lipoproteine, so z. B. Thrombokinase, dargestellt worden waren. Es gelang zwei Eiweiße, α_1 Lipoprotein und β_1 Lipoprotein, darzustellen, die elektrophoretisch und in der Ultrazentrifuge homogen waren und deren Lipidgehalt bestimmt werden konnte. Das β_1 Lipoprotein enthält 75% Gesamtlipide, 35% Cholesterin und etwa 25% Phosphorlipide; das α_1 Lipoprotein enthält nur 35% Lipide, 16% Cholesterin dazu Phosphorlipide. Alle übrigen Lipidfraktionen, wie Steroide und Carotinoide, befinden sich in der β_1 Fraktion. Das Vorkommen des β_1 Lipoproteins scheint auf die menschliche Rasse beschränkt zu sein.

Für die Bindung der Lipide des Plasmas an die Proteine kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht. Covalente Bindungen scheinen nicht häufig zu sein, obwohl in den Endgruppen der Phosphorproteine, die aus Serinphosphat bestehen, ein bemerkenswertes Modell mit einer dem Phosphatidylserin ähnlichen Gruppierung gesehen werden kann:



SCHRADE und Mitarbeiter haben im Serum sogenannte Lipopeptide gefunden, die papierchromatisch anscheinend einheitliche Substanzen, die Fettsäuren, Phosphorsäure und Aminosäuren enthielten (106). MACHEBOEUF hat aus Plasma und Erythrocyten „Phosphatidylpeptide“ isoliert (107). Auch wenn nicht bewiesen ist, ob es sich hier um echte covalente oder um salzartige Bindungen der Aminosäuren an die Lipide handelt, können die Lipopeptide wichtige Modelle für das Studium der Lipid-Eiweiß-Bindung werden. Meist dürfte die polare Seitenkette der Lipide salzartige Bindungen mit den freien Gruppen der Eiweiße eingehen, aber auch Bindungen durch Nichtvalenzen kommen in Frage. Im Fall salzartiger Bindung dürfte beispielsweise beim Albumin vorliegen, dessen Kristalle einen geringen Prozentsatz Fettsäuren enthalten (108). Auch *in vitro* lassen sich Lipoproteinkomplexe herstellen, an denen sogar die Stärke der Lipid-Protein-Bindung untersucht werden kann (50). Dadurch können manche dieser Bindungen bereits durch relativ milde Eingriffe zerstört werden, beispielsweise durch Zugabe von Heparin. Die Isolierung von Lipoproteinen aus dem Plasma ist unabhängig von der Isolierungsmethode, immer mit einer Verdünnung durch Pufferlösungen verbunden und es ist nicht ausgeschlossen, daß die Lipoproteine, die aus Plasma bis jetzt isoliert worden sind, erst bei der Verdünnung entstehen und daß die im nativen Plasma vorliegenden Eiweiß-Lipid-Komplexe anderer Art sind. In Versuchen mit Kaninchen und Ratten hat MACHEN (51) tatsächlich nachgewiesen, daß eine Phosphatidfraktion, die in nativem Zustand an Albumin gebunden ist, bei Verdünnung mit Puffer, wie sie auch unter den Bedingungen der Elektrophorese stattfindet, an die Gel-Elektrodenfraktion angehängt wird. Alle Überlegungen über Lipoproteine geschehen also mit der Einschränkung, daß erst zu prüfen ist, ob die bis jetzt bekannten Lipoproteine auch *in vivo* in gleicher Form vorkommen.

Präparate, die Phospholipase A enthalten, erhöhen die Permeabilität der Erythrocytenmembran unter gleichzeitiger Abspaltung eines Moleküls Fettsäure. Die Narkosetheorie von OVERTON und H. H. MEYER beruht auf der experimentellen Beobachtung, daß die narkotische Wirkung gewisser Substanzen etwa der Größe ihres Verteilungskoeffizienten zwischen Wasser und Olivenöl entspricht. Narkotische Wirkung und Öllöslichkeit also parallel gehen. Wenn heute auch feststeht, daß es viele lipoidlösliche nichtnarkotische Substanzen gibt, so bleibt doch das Verdienst best-



Querschnitt durch das Strömungsgerüst



Phospholipide, deren polare Seite (Phosphorylkopf oder Phosphorylcholin) durch einen Kreis gekennzeichnet ist



Cholesterin



Wasser

Abb 121 Molekulare Struktur der Erythrocytenmembran (nach PARFART und BALLENTINE (66) modifiziert)

Stoffwechsel der Inositolipide

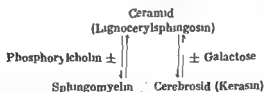
Über den Stoffwechsel des Inosits ist wenig bekannt. Gehirnschnitte setzen in geeigneten Versuchsanordnungen Inosit in Freiheit, es wird angenommen daß dies durch Spaltung des Diphosphorinositids geschieht (68). Im Stoffwechsel wirkt Inositol unter bestimmten Bedingungen lipotrop, ohne daß der Wirkungsmechanismus derzeit geklärt wäre. Die Wachstumshemmung des Tuberkelbacillus sowie einiger anderer Erreger durch Streptomycin kann in vitro durch Spuren inosithaltiger Phosphatide aufgehoben werden und zwar neutralisieren 0,2 Teile Phosphatid die Wirkung von 60 Teilen Streptomycin.

Stoffwechsel der Sphingosinlipide

Die beste Möglichkeit für Untersuchungen über den Stoffwechsel der Sphingosinlipide bietet das Nervengewebe, in dem während der postnatalen Entwicklung große Mengen Sphingosinlipide gebildet werden und in wenigen Monaten die Zusammensetzung des Erwachsenengehirns nahezu erreicht wird (24).

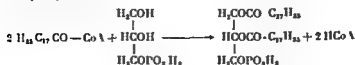
ZABIN und MEAD (97) haben gezeigt, daß nach Injektion von carboxylmarkiertem ^{14}C Acetat in saugende Ratten radioaktives Sphingosin isoliert werden kann, dessen ganze Radioaktivität sich in den C-Atomen 3—18 befindet, während die ersten beiden frei bleiben. Diese C-Atome stammen aus Serin (SPRINSON und COULOV (98)), welches auch das N-Atom liefert. Die Carboxylgruppe des Serins geht bei diesem Einbau verloren. Auch Glycerin kommt vermutlich auf dem Weg über Serin als Vorläufer in Frage, während Ethanolamin das Produkt der Decarboxylierung von Serin (S. 677 Abb. 119) nicht eingebaut wird. In diesen Versuchen hatte die Galactose aus den Cerebrosiden eine niedere Aktivität, obwohl einige der zugeführten radioaktiven Substanzen sich als gute Glykogenbildner erwiesen.

Der Cerebrosidgehalt der Marksubstanz nimmt beim Menschen entsprechend dem langsamen Wachstum der Markscheiden, nur im Verlauf von Jahren langsam und stetig zu. Andererseits nimmt der Lipoidgehalt degenerierender Nerven rasch ab, so daß an einem regen Stoffwechsel der Sphingosinlipide kein Zweifel bestehen kann. Die Reaktionen, die dieser Stoffwechsel durchläuft, sind noch völlig unbekannt. An Fermenten, die den Abbau der Sphingosinlipide einleiten können, kennt man bis heute nur eine Phosphatase, die Sphingomyelin spaltet; das entstandene Ceramid konnte das Zwischenprodukt einer Umwandlung in Cerebroside sein.



Vergleicht man den intravitralen Abbau von Sphingomyelin und Cerebrosid am Tier nach Injektion dieser Substanzen, so ergibt sich für Sphingomyelin ein wesentlich rascherer Abbau als für Cerebroside. Andererseits ist die normalerweise in der Zelle enthaltene Menge Sphingomyelin außergewöhnlich stabil und kann durch Enzyme und Fermente nicht merklich verändert werden. Im Serum zerstört die osmotische Belastung zu Auch Cerebroside sollen in meßbaren Mengen im Serum nachgewiesen werden können, doch

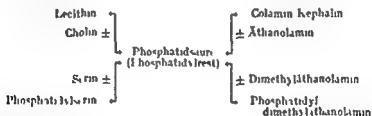
KORNBURG und PRICER (110) sowie DAWSON (111) gelang es, ein Ferment zu isolieren, welches aus den Co A-Verbindungen von Fettsäuren, besonders C_{14} und C_{15} , und α Glycerinphosphat, nicht aber β Glycerinphosphat, Phosphatidsäuren bildet, z. B.



Ein Fermentsystem, das bei Anwesenheit von ATP, Co A und Cystein aus Phosphatidsäuren und Cholin Lecithin bildet, hat KERNEDY entdeckt (96), Cytidindiphosphatcholin scheint die cholinübertragende Substanz zu sein (93). Die Untersuchungen des gleichen Autors an Mitochondrien der Rattenleber zeigten, daß die Methylgruppen des Cholins bei der Lecithinsynthese erhalten bleiben, Colamin kephalin also kein Zwischenprodukt darstellt.

Nach diesen Ergebnissen sind die Phosphatidsäuren die ersten Produkte der Glycerinphosphatidsynthese. Die auf Grund der älteren Arbeiten angenommene Hypothese, daß die Phosphatidsynthese keinem festen Pfad folgt, sondern daß die verschiedenen Bindungen unabhängig voneinander gebildet werden können, verliert an Wahrscheinlichkeit, vor allem auch nachdem KERNEDY zeigte, daß Phosphorylcholin und Glycerinphosphorylcholin in seinem System keine Intermediärprodukte der Phosphatidsynthese sind (96). Andererseits konnten in der Leber, dem Hauptort der Phosphatidsynthese, keine Phosphatidsäuren gefunden werden (112). Die Möglichkeit, daß die Phosphatidsynthese auf verschiedenen Wegen läuft, ist also noch nicht ausgeschlossen.

Eine Umkehrbarkeit der Reaktion zwischen Phosphatidsäuren und Cholin mit Freisetzung der Base ist nach ANTON (11, 61) eine einfache Erklärung für die Umwandlung der Phosphatide untereinander (62), etwa in der Art des folgenden Schemas:



Über den intracellulären Abbau der Phosphatide ist außer der Tatsache, daß der Phosphatidgehalt von Organen bei der Autolyse abnimmt, wenig bekannt. Die Iso-

.. ..

 wird jedoch ungespalten resorbiert.

Funktionen der Glycerinphosphatide

Auf Grund ihrer Fähigkeit, mit Wasser stabile Emulsionen zu bilden, kommt den Phosphatiden eine Transportfunktion für die Fettsäuren zu, die vor allem bei Betrachtung der Verhältnisse im Blutplasma deutlich wird. In dem Phosphorlipid (100–250 mg%) immer vorhanden sind Neutralfette sowie Cholesterin und seine Ester sind sehr hydrophob, ihre Verteilung in phosphatidhaltigem Plasma wird

Nach seinem Vorschlag nennt man Substanzen, die wie Cholin in der Lage sind durch Fehlernährung erzeugte Fettlebern in Ratten zu verhüten oder zu heilen, *lipotrop*. BIST schrieb auf Grund seiner ersten Ergebnisse dem Cholin Vitamincharakter zu, stellte aber kurz darauf fest, daß Cholin durch reichliche Eiweißgaben ersetzt werden kann (74). Der lipotrope Bestandteil des Eiweißes ist Methionin (75). Auch Betain kann Cholin zu einem gewissen Grad ersetzen — die Wirkung des Betains wie des Methionins erklärt sich ohne weiteres aus ihrer Fähigkeit, Methylgruppen für die Cholinsynthese zur Verfügung zu stellen. Ähnlich ist die Fettleber nach Zufuhr von Guanidinessigsäure zu erklären. Diese Substanz wird im Körper rasch zu Kreatin methyliert, wodurch die Reserven des Körpers an Methylendonatoren, vor allem in Form des Cholins, stark beansprucht werden. Unklarer ist dagegen die fettlebererzeugende Wirkung des Cystins. Die wahrscheinlichste Erklärung ist die, daß Cystin das Wachstum fördert und dadurch den Methioninbedarf erhöht. Eine weitere Möglichkeit, Fettlebern zu erzeugen, besteht im Entzug der essentiellen mehrfach ungesättigten Fettsäuren aus dem Futter. Auch reichliche Zufuhr von Cholesterin (76) und Vermehrung des Inositbedarfs durch Gabe von Biotin können Fettlebern erzeugen.

Die Methylgruppen des Cholins und die mehrfach ungesättigten Fettsäuren können als diejenigen Bestandteile des Lecithin- beziehungsweise Phosphatidmoleküls angesehen werden, die der Körper aus der Nahrung beziehen muß. Werden sie in zu geringem Maße zugeführt, so tritt eine Verringerung der Lecithinbildung ein, die deshalb als eine der Ursachen der Fettleberbildung angesehen werden kann. Triäthylcholin und Arsenocholin

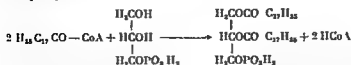


können sowohl die Stelle des Cholins als lipotrope Substanz einnehmen als auch in die Phosphorlipide eingebaut werden. Dies ist, neben der Wirkung der ungesättigten Fettsäuren, ein weiterer Beleg dafür, daß die lipotrope Wirkung des Cholins nicht der Substanz selber, sondern einem Reaktionsprodukt, vermutlich eben dem Lecithin, zukommt.

Die pathologische Anhäufung von Fett in der Leber kann durch mangelhaften Abtransport der Leberfette oder Verringerung der Fettoxydationen verursacht sein, während die Synthese von Fettsäuren und Glykogen bei geringgradigen Fettlebern noch normal ist (93). Versuche an Leberschnitten von Cholinmangelratten (Eiweißmangel plus Guanidinessigsäure) zeigten, daß die Fettverbrennung stark verringert ist, durch Cholinzufuhr vor der Tötung aber annähernd normalisiert werden kann (11). In diesen Versuchen ist Cholin selbst nicht die für die Oxydationssteigerung notwendige Substanz, da Zusatz von Cholin *in vitro* wirkungslos ist, das Vorhandensein einer gewissen Menge Lecithin kann also als Vorbedingung ungestört verlaufender

weise weil es ein hydrophiles Substratreservoir darstellt, aus dem rascher als aus Neutralfett Fettsäuren abgespalten werden können. Beim Zusammenwirken der Fermente des Mitochondriums spielt Lecithin als Strukturbestandteil eine entscheidende Rolle. Hierfür sprechen Versuche von QUASTEL (78), der durch Inkubation mit Lecithinase A nahezu sämtliche Enzyme der nichtlöslichen, also mitochondrialen Zellfraktion inaktivieren konnte, während die löslichen Fermente intakt blieben. Auch

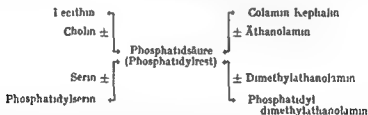
KORNBERG und PRICER (110) sowie DAWSON (111) gelang es ein Ferment zu isolieren welches aus den Co A Verbindungen von Fettsäuren besonders C_{16} und C_{18} und α Glycerinphosphat nicht aber β Glycerinphosphat Phosphatidsäuren bildet z B



Ein Fermentsystem das bei Anwesenheit von ATP Co A und Cystein aus Phosphatidsäuren und Cholin Lecithin bildet hat KENNEDY entdeckt (96), Cytidindiphosphatcholin scheint die cholinübertragende Substanz zu sein (93) Die Untersuchungen des gleichen Autors an Mitochondrien der Rattenleber zeigten daß die Methylgruppen des Cholins bei der Lecithinsynthese erhalten bleiben Colamin kephalin also kein Zwischenprodukt darstellt

scheinlichkeit vor allem auch nachdem KENNEDY zeigte, daß Phosphorylcholin und Glycerinphosphorylcholin in seinem System keine Intermediärprodukte der Phosphatidsynthese sind (96) Andererseits konnten in der Leber, dem Hauptort der Phosphatidsynthese keine Phosphatidsäuren gefunden werden (112) Die Möglichkeit daß die Phosphatidsynthese auf verschiedenen Wegen läuft ist also noch nicht aus geschlossen

Eine Umkehrbarkeit der Reaktion zwischen Phosphatidsäuren und Cholin mit Ersatz der Base ist nach AXON (11 61) eine einfache Erklärung für die Umwandlung der Phosphatide untereinander (62) etwa in der Art des folgenden Schemas



Über den intracellulären Abbau der Phosphatide ist außer der Tatsache daß der Phosphatidgehalt von Organen bei der Autolyse abnimmt wenig bekannt Die Isolierung der Gewebsphospholipasen bereitet Schwierigkeiten Die Nahrungsphosphatide werden im Darm weitgehend in Fettsäuren und Glycerinphosphorylcholin zerlegt, dessen weiterer Abbau durch Phosphatasen erfolgt Ein Teil der Glycerinphosphatide wird jedoch ungespalten resorbiert

Funktionen der Glycerinphosphatide

Auf Grund ihrer Fähigkeit, mit Wasser stabile Emulsionen zu bilden kommt den Phosphatiden eine Transportfunktion für die Fettsäuren zu die vor allem bei Betrachtung der Verhältnisse im Blutplasma deutlich wird in dem Phosphorlipide (100–250 mg%) immer vorhanden sind Neutralfette sowie Cholesterin und seine Ester sind sehr hydrophob ihre feine Verteilung in phosphatidhaltigem Plasma wird

$$\log (\text{Phosphorlipoid in mg}\%_{\text{e}}) = 0.648 \log (\text{freies Cholesterin in mg}\%_{\text{e}}) + 1.190$$

auf Grund derer Veränderungen in der Konzentration beider Substanzen oder Veränderungen im Verhältnis zwischen freiem und Estercholesterin zwangsläufig zu Änderungen des C/P Quotienten führen

Pathologische Physiologie der Sphingosinlipide

Die Sphingosinlipide spielen eine wichtige pathophysiologische Rolle als Speicher-substanzen bei gewissen Speicherkrankheiten, so bestehen bei der Gaucherschen Krankheit mehr als zehn Prozent der Trockensubstanz der Milz aus Cerebrosiden

Das Wesen einer *Speicherkrankheit* (Thesaurismose) beruht nicht allein auf der Anhäufung körpereigener oder fremder Substanzen, sondern vor allem auf der damit verbundenen pathologischen Veränderung der Speicherzelle bezüglich Form und Funktion (E. VON GIERKE (81)). Je nachdem, ob die gespeicherte Substanz in der Zelle gebildet oder ihr von außen zugeführt wird, werden endogene und exogene Speicherkrankheiten unterschieden. Bei den Sphingosinlipidosen handelt es sich um endogene Speicherkrankheiten konstitutioneller Art, um angeborene Fehler im Zellstoffwechsel der Lipide. Als Ursache einer solchen Stoffwechselstörung kommt in erster Linie eine Abartigkeit der Fermentzusammensetzung der Zelle in Frage, wie dies für die Glykogenspeicherung bereits von VON GIERKE vermutet und von CORI und CORI (87) sehr wahrscheinlich gemacht wurde (S. 366). Durch die anomale enzymatische Zellstruktur kommt es zu Mehrsynthese oder verringertem Abbau der Speichersubstanz zu Speicherung mit Veränderung der Zellform und meist zur allgemeinen Funktionsbeeinträchtigung. Bei den Sphingosinlipidosen ist ein erblicher Gendefekt die Ursache der anomalen enzymatischen Zellstruktur. Diese Krankheiten gehören also zu den hereditär konstitutionellen, die Speicherung ist als wesentliche Manifestation der Krankheit, nicht aber als deren Grundursache anzusehen (2).

Die Reaktion der Zelle auf die Speicherung ist weitgehend von der Art der gespeicherten Substanz abhängig. Selbst chemisch nahe verwandte Substanzen wie Cerebroside und Sphingomyelin rufen histologisch verschiedene Zellveränderungen hervor. Andererseits ist die morphologische Reaktion auf die Speicherung unabhängig von der Herkunft der gespeicherten Substanz, so führt die Injektion von Cerebrosiden zu einem histologischen Bild, das von der Gaucherschen Krankheit nicht zu unterscheiden ist.

Gauchersche Krankheit

Die *Gauchersche Krankheit* (Cerebrosidlipidose, reticulohistocytäre Cerebrosidose) ist eine familiar gehäuft vorkommende Störung des Stoffwechsels der Reticulumzellen und Histocyten in den lymphatischen und hamatopoetischen Organen. Das Kennzeichen der Stoffwechselstörung besteht in einer Anhäufung von Cerebrosiden in Reticulumzellen (Gaucherzellen), durch die es zu Hyperplasie und Vergrößerung von Milz, Knochenmark, Leber und Lymphknoten kommt. Die Krankheit wurde 1882 von GAUCHER erstmals beschrieben, EPSTEIN und LIEB entdeckten 1924, daß es sich bei der gespeicherten Substanz um das Cerebrosid Kerasin handelt. Später wurde gefunden, daß in vielen, aber nicht allen Fällen die gespeicherte Substanz ein Glucosidocerebrosid ist (S. 620).

Durch die Cerebrosidspeicherung entstehen aus den Zellen des Reticuloendothels die sogenannten *Gaucherzellen*, vor allem in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochen.

Tabelle 83 Phosphatgehalt von Säugetierorganen in Prozenten des Feuchtgewichtes

Art	Gewebe	Phosphor glyceride	Plasmalogene	Spätng myelin
Ratte*	Gehirn	5 280		0 2 5
	Ischiassnerv	6 500		1 "25
	Leber	3 650		0 0 1
	Niere	2 980		0 500
	Lunge	1 912		0 325
	Milz	2 020		0 350
	Herz	2 180		0 120
Katze*	Gehirn	4 330		1 250
	Ischiassnerv	4 4*5		3 7*0
Hind**	Leber	2 310	0 067	0 030
	Niere	1 605	0 332	0 312
	Pancreas	2 210	0 214	0 186
	Ovarien	1 510	0 132	0 18
	Schilddrüse	0 460	0 076	0 055
	Nebenniere	2 230	0 224	0 212
	Nebennierenmark	2 250	0 316	0 500
	Nebennierenrinde	1 6*0	0 253	1 000
	Thymus	0 930	0 135	0 925
	Hoden	1 290	0 135	0 810
Rind*	Gehirn (Grau)	3 900		0 300
	Gehirn (Weiß)	7 360		0 232
	Pancreas	2 550		0 105
Mensch*** (Hirn)	Striatum		0 461	
	Rinde		0 427	
	Hypothalamus		0 460	
	Thalamus		0 849	
	Pallidum		1 235	
	Marklager		1 915	
neugeboren Mensch*	Marklager Plasma	0 218	0 179	0 035

*) (10) **) (109) ***) (108)

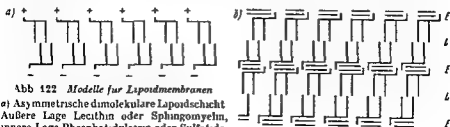
Die selektive Aufnahme von Stoffen in die Zelle wird unter anderem durch das passive Verhalten der Zellmembran bestimmt deren selektive Permeabilitäten und Impermeabilitäten sich teilweise durch ihren Aufbau erklären lassen müssen. Nach BERNE (85) ist die eigentliche Zellmembran (die Plasmahaut) nach Art eines Mosaiks aus mehrschichtigen Lipoidteilchen und Eiweißmolekülen aufgebaut wobei noch Poren frei bleiben. So wirkt die Plasmahaut als eine Membran die für lipoidlösliche Substanzen wie Sauerstoff und Kohlendioxid leicht durchlässig ist und die auch die Diffusion von Wasser und kleinen lipoidunlöslichen Molekülen (auf dem Weg über die Eiweißschichten) ermöglicht. Eine weitere Passage von Wasser und lipoidunlöslichen Molekülen erfolgt in einer ihrer Größe entsprechenden Geschwindigkeit durch die Poren durch die sehr große Moleküle nicht passieren können. Unter der Annahme eines solchen Modells ist das Verhalten der Kapillärwand bereits recht gut zu erklären (86). Am Verhalten von Zellmembranen müssen aber neben dem chemischen Aufbau der Plasmahaut aktive Kräfte bei Aufnahme und Ausscheidungsvorgängen beteiligt sein (R. HOBER).

hen, an Hand narkotischer Substanzen gezeigt zu haben, daß das Eindringen von Stoffen in die Zelle eine Funktion der Lipoidlöslichkeit sein kann

Die experimentelle Untersuchung des Aufbaues der Zellmembran durch direkte Methoden ist schwierig, da es bei den meisten Zellen unmöglich ist, die Zellmembran vom Cytoplasma zu trennen. Der Erythrocyt bildet eine Ausnahme, wenn man von der Voraussetzung ausgeht, daß seine Membran den allergrößten Teil seines Stromas ausmacht. Das Erythrocytenstroma besteht aus Lipoiden und Eiweiß im ungefähren Verhältnis 1 : 1,7. Die Lipode machen also etwa zwei Fünftel der Membran aus. Innerhalb der Zelle kommen nur lipoidfreie Eiweiße vor. Nach PARPART und BALLENTINE (66) überwiegen im Erythrocyten die Kephaline, die 46% der Gesamtlipode ausmachen sollen, daneben wurden 11% Lecithin, 8% Sphingomyelin und 30% Cholesterin gefunden. Die Chemie der letzten 5% wurde von den Autoren nicht erkannt. OTTENSTEIN und Mitarbeiter haben in den Erythrocyten greifbare Mengen Cerebroside nachgewiesen (67) und YAMAKAWA und SUZUKI (21) sowie KLENK und LAUENSTEIN (87) haben Ganglioside im Erythrocytenstroma gefunden. Durch trockene, mild wirkende Fettlösungsmittel können die Lipode nicht quantitativ extrahiert werden, und man vermutet deshalb, daß sie als „Lipoproteine“ vorliegen.

Auf Grund ihrer Untersuchungen haben PARPART und BALLENTINE eine Struktur der Erythrocytenmembran vorgeschlagen, wie sie modifiziert in Abbildung 121 wiedergegeben wird. In dieser Struktur bildet das Eiweiß Stromatin ein etwa zwei Moleküle dickes netzartiges Gerüst, in dessen Poren Lipode eingelagert sind. Die Phosphorlipode bilden dabei eine Doppelschicht, deren „äußere“ Lage durch ihre polaren Ladungen an das Eiweiß gebunden ist. Die „innere“ Lage ist mit der äußeren durch die löslichkeitsbedingte Aneinanderlagerung der Fettsäurereste verbunden, dadurch trägt die Innenschicht wieder polare Gruppen und erlaubt so den Durchtritt von Wasser. Die Cholesterinmoleküle muß man sich in diesem Schema als verhältnismäßig locker gebundene, in der Region der Fettsäurereste vorkommende Substanz vorstellen.

Genau untersucht werden konnten auch die Markscheiden der sehr dicken Nervenfasern des Tintenfisches, die Ergebnisse werden im Prinzip vielleicht auch für andere Zellmembranen Gültigkeit besitzen. Nach F. O. SCHMIDT bestehen die Markscheiden aus übereinandergelagerten Eiweiß- und Lipoidschichten (Abb. 122b). Die Lipode sind in einer molekularen Doppelschicht so ausgerichtet, daß die Enden der Fettsäurereste nach der Innenseite der Schicht weisen, die polaren oder hydrophilen Gruppen dagegen die Außenseite bilden. Durch Beteiligung von Lipoiden mit vorwiegend positiver Ladung an der einen, solche mit vorwiegend negativer Ladung an der anderen Seite der Doppelschicht konnten quer durch die Membran die Potentialdifferenzen geschaffen werden (65), die eine wichtige Eigenschaft der Zellwand darstellen (Abb. 122a).



sind die entsprechenden Befunde vermutlich irrig (67). Mit präparativen Methoden konnten THANNHAUSER und BEYRITZ aus Plasma kein Cerolamid gewinnen während CARTER aus einer Serumfraktion die etwa 200 Itern Serum entsprach 100 mg Cerebroside isolieren konnte. Danach beträgt deren Konzentration im Serum etwa 0.05 mg° .

Pathologie und Klinik der Lipotide

Pathologische Physiologie der Glycerinphosphatide

Über die pathologische Physiologie der Glycerinlipide ist wenig /verlässiges bekannt. Bei Leberchiden scheint der Phosphatidstoffwechsel betroffen zu sein und bei vielerlei Krankheiten ist der Phosphorlipidgehalt des Blutes verändert.

CHAIKOFF und seine Mitarbeiter (69) haben in vielen Veröffentlichungen eindeutig gezeigt daß die Phosphatide des Plasmas mit denen der Leber nicht aber mit denen anderer Gewebe in dauerndem Austausch stehen. Aus anderen Untersuchungen (ARTON (70) ZILVERSMIT (71)) geht hervor daß bei Vorherrschen des Fettstoffwechsels nach reichlicher Fettfütterung oder in diabetischen Hunden der Phosphorlipidgehalt bzw. Umsatz in Leber und Niere erhöht ist. Diese Befunde sind nicht ohne weiteres zu deuten solange die Phosphatidfraktion die vermehrt umgesetzt wird nicht klar beschrieben werden kann. MAYER und SCHAEFFER (72) haben beobachtet daß beim Kaninchen in der Kälte eine Vermehrung der Gewebsphosphorlipide gleichzeitig mit einer Vermehrung der Mitochondrien auftritt. Da Mitochondrien welche die Fettverbrennung besorgen zum großen Teil aus Phosphorlipiden bestehen mag die Vermehrung der Phosphatide auf eine Rolle in der Fettverbrennung hindeuten. Eine Ansicht die auf Grund anderer Argumente bereits um die Jahrhundertwende von LOW vertreten worden war. Auch Beobachtungen über die experimentelle Fettleber passen zu dieser Hypothese.

Die Leber spielt eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel. Wenn der Organismus große Mengen Fett verbrennt nimmt die Leber vermehrt Fettsäuren auf und setzt sie um. Diese Fettsäuren kommen bei fettreicher Ernährung aus dem Nahrungsfett bei Hunger aus den Depots wie sich aus ihrer Zusammensetzung erkennen läßt. Neben den physiologischen Anhäufungen von Fett in der Leber gibt es eine *pathologische Fettleber* die durch bestimmte Ernährungsweisen erzeugt und durch Zufuhr einer Reihe sogenannter *lipotroper* Substanzen verhindert werden kann.

Die erste Beobachtung zu diesem Problem war die Feststellung daß pancreatektomierte Hunde auch durch sorgfältige Insulinbehandlung bei gewöhnlichem Futter nicht am Leben gehalten werden können sondern an Fettlebern eingehen. Diese Fettlebern aber durch Fütterung von rohem Pankreas oder Lecithin verhindert und geheilt werden können. Seither hat man festgestellt daß eine große Zahl von Möglichkeiten besteht durch bestimmte Futterzusammenstellungen Fettlebern zu erzeugen. Das gemeinsame an vielen dieser Versuche ist daß auf Grund der Versuchsanordnung eine Störung der Lecithinsynthese beziehungsweise eine Abnahme des Lecithingehaltes der Leber wahrscheinlich ist. (In den meisten Fällen wird parallel mit dem Fortschreiten der Fettleber das Auftreten einer oft nur transitorischen Nierenlasion beobachtet die vermutlich die gleiche Pathogenese hat.) BEST (73) hat die Versuche mit der Fettleber nach Pancreatektomie folgerichtig fortgeführt und dabei an Ratten festgestellt daß das wirksame Prinzip des Nahrungslecithins im Cholin zu suchen ist.

eine von KIELLEY und MEYERHOF (79) dargestellte ATPase enthält reichlich Phosphatide und wird durch die Wirkung von Cl Welchi Toxin welches eine Lecithinase II enthält, inaktiviert

Die Zusammenhänge zwischen toxischen oder infektiösen Leberschäden und dem Phosphatidstoffwechsel sind noch nicht geklärt. Toxische Fettlebern nach Zufuhr von Phosphor oder Tetrachlorkohlenstoff können durch Cholin nicht verhindert werden, allerdings wird bei Ratten die Wiederherstellung normaler Verhältnisse durch Cholin beschleunigt. Bei Cholesterinfettleber und bei Biotinfettleber ist eine Störung des Phosphatidstoffwechsels nicht erwiesen. Obwohl also die Verringerung der Lecithinsynthese zu Fettleberbildung führen kann, kommen auch andere Ursachen in Frage. Bei Leberschaden durch *Hepatitis* oder *Lebercirrhose* ist die Phosphatidsynthese gemessen mit ^{32}P vollkommen normal trotz schwerer histologischer Veränderungen (80). Andererseits weisen Leberkranke oft ein bizarres Verhalten der Plasmaphosphorlipide auf. Dies gilt vor allem für die xanthomatöse biliäre Cirrhose (S. 670). Auch bei den nicht durch Störungen des Phosphatidstoffwechsels hervorgerufenen Fettlebern dürfte die Verringerung der Fettverbrennung die entscheidende Rolle spielen. Hierfür sprechen Experimente, die gezeigt haben, daß nach toxischer Schädigung der Leber durch Tetrachlorkohlenstoff ein Ferment des Citronensäurezyklus, die Bernsteinsäuredehydrogenase, weniger aktiv als bei gesunden Tieren ist (77).

Der diagnostische Wert der Bestimmung der Phosphorlipide des Serums ist auf wenige Krankheiten beschränkt. Eine Verringerung des Serumlipoidphosphors (Normalwert 4—10 mg% entsprechend 100—250 mg% Phosphorlipiden) wird bei Unterernährung, schweren Anämie

achtet, geringe oder transit

während der Gravidität vor

Acidose gefunden, außerdem in den pathologisch lipämischen Seren der diabetischen Hyperlipämie bei schlecht eingestellten Diabetes, bei der von Gierkeschen Krankheit und bei der Lipoidnephrose. Bei Leberkrankheiten verhalten sich die Plasmaphosphorlipide wie das Cholesterin. Gallestauung führt zu Anstieg und zwar mit der Dauer der Stauung zunehmend (76). Auch im Verlauf der Hepatitis kommt es bei einigen Fällen zunächst zu einem Anstieg, der aber nur einige Tage anhält, während in anderen akuten Fällen der Lipoidphosphor abfällt. Die toxischen Leberschäden zeigen in einem Teil der Fälle einen vorübergehenden frühzeitigen Anstieg der Phosphorlipide, meist aber von Anfang an einen Abfall. Eine Verminderung wird in den Endstadien der Cirrhose, auch der biliären Cirrhose, gefunden. Bei Stauungsikterus ist ein Absinken des Phosphorlipoidspiegels ein prognostisch bedenkliches Zeichen. Bei den Xanthomatosen verhalten sich die Serumphosphatide verschieden. So ent-

spiegel erhöht, wenn auch weit weniger als der Neutralfettgehalt. Normale Plasma-phosphatide findet man bei der Niemann-Pickschen, der Gaucherschen und der Schüller-Christianschen Krankheit.

Dem Quotienten aus den Konzentrationen von Gesamtcholesterin und Phosphorlipiden (C/P-Quotient) kommt kein eigener diagnostischer Wert zu. Es besteht immer eine lineare Beziehung zwischen den Logarithmen der Konzentrationen von Phosphorlipiden und freiem Cholesterin (94).

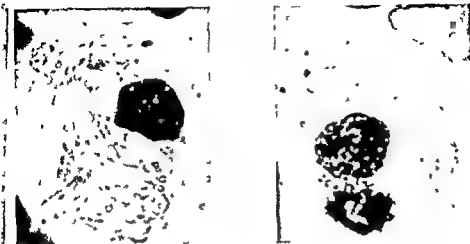


Abb 123 Gaucherzellen (Foto SANDACHLER)

mark (Abb 123) Im Sternalpunktat können die großen blassen oft mehrkernigen Gaucherzellen in nahezu allen Fällen der Krankheit beobachtet werden. Besonders kennzeichnend ist die Protoplasmastruktur, die als milchglasähnlich oder an Seidenpapier erinnernd beschrieben werden kann. Nach Fixierung wirkt das Protoplasma wie von einem feinen Netzwerk durchsetzt; es ist aber nie vacuolar. Organe, deren Reticuloendothel in Gaucherzellen umgewandelt ist, sind dadurch vergrößert. Bei hämischer Analyse weisen sie einen vermehrten Gehalt an Cerebrosiden auf (Tab 84). Während beim Erwachsenen die Speicherkrankheit auf Milz, Knochenmark, Leber und Lymphknoten beschränkt bleibt, werden bei der kindlichen Form besonders Gehirn und Lunge, daneben die endokrinen Organe betroffen.

Tabelle 84 Cerebrosidgehalt in den Organen eines Falles generalisierter Gaucherscher (67) Krankheit (in Prozenten des Trockengewichtes)

	Milz	Leber	Knochenmark	Lunge	Herz	Niere
normal	11—0.5	0.05—0.15	—	0.1—0.6	0.2	0.1—0.7
Fall	3.2	2.3	1.3	6.8	2.3	3.1

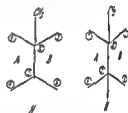
Auf Grund des vorwiegenden Befalles des reticuloendothelialen Systems bestand eine Zeitlang die Vermutung, daß das gespeicherte Cerebrosid aus dem Blutstrom in die Gaucherzelle

durch Injektion
logisch der Gauc

aber nach einiger Zeit zurück. Demnach ist für die Aufrechterhaltung einer exogenen Cerebrosidspeicherung eine dauernde Erhöhung des Plasmaspiegels nötig; jedoch konnte THANNHAUSER zeigen, daß bei der echten Gaucherschen Krankheit im Plasma keine Cerebroside vorkommen (99). Nachdem nun einerseits im Experiment ein transitorisches Auftreten von Cerebrosiden bei Tieren nicht zu anhaltenden pathologischen

Maßgebend für die Bezeichnung von Isomeren ist die Stellung der Methylgruppe an C 10 im Verhältnis zur Projektionsebene des Vierringsystems. Liegt ein Substituent auf der entgegengesetzten Seite der Ringebene, so wird dies als *trans* oder α Stellung bezeichnet; bei Anordnungen mit den Substituenten auf der gleichen Seite wie der Methylgruppe handelt es sich um *cis* oder β Formen. Es ist festgelegt, daß die Methylgruppe als nach oben aus der Projektionsebene ragend anzusehen ist und daß alle ebenfalls nach oben ragenden Substitutionen (*cis* β) durch einen durchgezogenen Bindestrich mit dem Grundskelett verbunden werden. Verbindungen nach unten (*trans* α) werden durch einen unterbrochenen Strich angedeutet.

Bei den natürlich vorkommenden Steroiden sind die Ringe B und C immer in *trans* Stellung miteinander verknüpft. Auch die Ringe C und D sind mit Ausnahme der Herzgifte immer *trans*ständig. Dagegen ist in der Verbindung der Ringe A und B die *cis* Stellung ebenso wichtig wie die *trans* Stellung (S. 696 Abb. 145). Die formelmäßige Darstellung dieser Verhältnisse erfolgt dadurch, daß die Richtung der am Verknüpfungspunkt angesetzte H-Atom durch die Lage der Ringverbindung bekommt. Im Vergleich mit der Methylgruppe an C 10 angegeben wird. Handelt es sich wie beispielsweise im Cholestanol um eine *trans* Verbindung (trans bezüglich der Verbindung der Ringe), so läuft die Verbindung zwischen C 5 und C 6 etwas nach oben und das H-Atom an C 5 kommt nach unten zu stehen und wird gestrichelt gezeichnet. Das Umgekehrte gilt für das AB *cis* Isomere Coprostanol. Diese AB *trans* (Cholestanol) AB *cis* (Coprostanol) Isomerie der Ringverbindung AB wird deshalb oft auch als Isomerie des H-Atoms an C 5 bezeichnet. Die *trans* Isomere nennt man auch *allo* Verbindungen, während die Verbindungen der *cis* Reihe oft normal heißen, meist aber kein Präfix erhalten (z. B. Allopregnan und Pregnan).



Wichtige stereoisomere Reihen leiten sich durch Unterschiede in der Hydroxylgruppe an C 3 ab. Beim Cholesterin handelt es sich um die β (oder *cis*) Stellung, die nach einem älteren Schema als *normal* oder *transoid* (*n* oder *t*) bezeichnet wird. Verbindungen mit dem Hydroxyl in α Stellung werden *epi* Verbindungen genannt.

An den C-Atomen 8, 9, 10 und 13 kommen bei den natürlichen Steroiden keine Isomeren vor. Die Methylgruppe an C 13 hat also immer β Konfiguration. Auch bei zugleich C 14 stimmen die Steroide mit Ausnahme der Herzgifte überein. Die Seitenketten an C 17 werden ebenfalls meist in β Stellung gefunden. α Formen kommen aber vor. Trägt C 17 gleichzeitig mit einer Seitenkette noch eine Hydroxylgruppe, so steht diese in α Stellung.

Bei der Bezifferung der C-Atome der Seitenketten der Steranderivate erhalten die beiden Methylgruppen die Nummern 18 und 19. Die Seitenkette an C 17 wird vom Grundskelett ausgehend nummeriert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in den Strukturschemen gewöhnlich nur die H-Atome eingezeichnet, die an asymmetrische C-Atome mit bekannter Stereoisomerie gebunden sind (siehe Strukturformel des Cholesterins).

Teils auf Grund chemischer Unterschiede, teils an Hand ihrer biologischen Wirksamkeit lassen sich die Steroide einteilen in Sterine, Gallensäuren, Hormone der Keimdrüsen, Hormone der Nebennierenrinde, D-Vitamine, pflanzliche Steroidglykoside und Krotengifte.

Für die Entstehung der Niemann Pick Zelle gelten ähnliche Erwägungen wie bei der Gaucherschen Krankheit (S 639) besonders nachdem THANNHAUSER (99) und seine Mitarbeiter gezeigt haben daß die Sphingomyeline des Serums bei der Krankheit nicht vermehrt sind die Speicherung also auch hier nicht die Folge einer Infiltration von den Blutwegen aus sein kann Auf Grund des normalen Cerebrosidgehaltes der befallenen Organe ist es wahrscheinlich daß weder der Ceramidstoffwechsel noch der des Phosphorylcholin betroffen ist sondern daß der Stoffwechseldefekt die Bildung der Esterbindung zwischen Ceramid und Phosphorylcholin betrifft

Klinisch ist auch bei der Niemann Pick'schen Krankheit der vorwiegende Befall der jüdischen Rasse auffällig eine Kombination mit anderen konstitutionellen Defekten wie Polydaktylie, Microgyrie oder der Tay Sachs'schen Krankheit kommt vor Meist beginnt die Krankheit in den ersten sieben Monaten Nachdem das Neugeborene sich zunächst normal entwickelt hat fällt es nach einigen Wochen durch Appetitverlust Apathie Zurückbleiben im Wachstum und Gewichtsverlust auf, die Extremitäten mageren ab während das Abdomen sich vorwölbt Leber und Milzvergrößerungen werden festgestellt bald auch Ascites (Abb 126) Die Haut ist wachsglänzend gelblich Haut und Schleimhäute sind nicht selten pigmentiert Im Krankheitsbild treten bald neurologische Symptome hervor Nach einer kurzen spastischen Phase folgt allgemeine Hypotonie mit Areflexie Taubheit und Blindheit dazu die beschriebenen Augenhintergrundsveränderungen Später kommt es zu Veränderungen der Lunge meist mit Sekundärfunkten die sich durch Fieber äußern Austrocknungserschei-



Abb 126 Niemann Pick'sche Krankheit

(ZUS BAUMANN KLENK UND SCHEIDEGGER Erg Path 30 [1936] 183)

Infolge der Doppelbindung an C 5 ist für das Cholesterin die Stellung der Ringe A und B zueinander festgelegt, durch Hydrierung dieser Doppelbindung entsteht, je nach den Hydrierungsbedingungen, entweder die AB trans Verbindung *Dihydrocholesterin* (Cholestanol) oder die AB cis Verbindung *Coprosterin* (Coprostanol). Diese Möglichkeit, aus Cholesterin zu sterisch unterschiedlichen Hydrierungsprodukten zu gelangen ist von großer biologischer Bedeutung (S 664). Bei den chemischen Umwandlungen spielt das Allocholesterin eine Rolle (Abb 133).

(Das Präfix Allo gilt hier nicht als sterische Bezeichnung und kann deshalb halbirreführend wirken.) Auch entstehen bei der katalytischen Hydrierung von Cholestanon und Coprostanon nicht nur die β konfigurierten Dihydrocholesterin und Coprosterin sondern, je nach Bedingungen daneben auch die α konfigurierten epi Verbindungen. Bei biologischen Umwandlungen des Cholesterins spielt diese Möglichkeit der Epimerisierung aber keine Rolle. Erst bei gewissen Steroidhormonen tritt eine 3(α) Hydroxylgruppe auf.

Bezüglich ihrer Löslichkeit verhalten sich Dihydrocholesterin und Coprosterin wie das Cholesterin. Sie geben auf Grund ihrer 3(β) ol Struktur schwerlösliche Digitonide; außerdem die Liebermann-Burchard-Reaktion, wenn auch im Falle des Coprosterins wesentlich schwächer. Eine Differenzierung ist dadurch möglich, daß Cholesterin auf Grund seiner Doppelbindung ein schwerlösliches Dibromid bildet.

Biologisch wichtig ist das 7-Dehydrocholesterin (WINDAUS 1935). Die Substanz kommt besonders reichlich in der Haut vor, durch Bestrahlung mit ultraviolett Licht geht sie in Vitamin D₂ über. 7-Dehydrocholesterin ist das antirachitische Provitamin der Wirbeltiere und wird deshalb oft als Provitamin D₂ bezeichnet.

Von den *Phytosterinen* ist das *Stigmasterin* hinreichend eindeutig charakterisiert. Vom Cholesterin unterscheidet es sich durch die Art der Seitenkette an C 17, während das Ringsystem das gleiche wie bei den tierischen Sterinen ist. Als *Sitosterin* bezeichnet man ein Gemisch von nahe verwandten Sterinen aus Maisöl, Weizenkeimöl und den Ölen verschiedener Hülsenfrüchte. Nur eines davon ist in seiner Struktur restlos auf

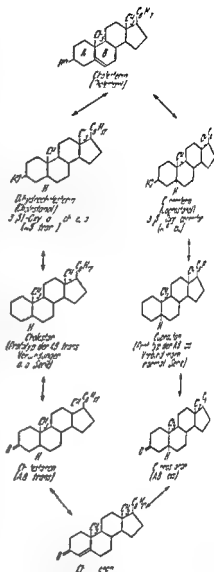
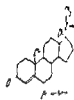
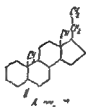
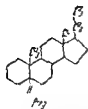


Abb 128 Strukturelle Beziehungen zwischen Cholesterin und einigen seiner Abkömmlinge

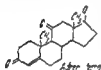
- J Biol Chem 166 (1946) 669 — 5 THANNHAUSER S J und BONCODDO N F J Biol Chem 172 (1948) 135 — 6 SCHMIDT G HERSHMAN B und THANNHAUSER S J J Biol Chem 161 (1945) 523 — 7 BAER E und FISCHER H O L J Biol Chem 129 (1939) 941 J Biol Chem 135 (1940) 321 — 8 BAER E und KATES M J Amer Chem Soc 70 (1948) 1394 — 9 BAER E und KATES M J Chem Amer Soc 72 (1950) 942 — 10 SCHMIDT G BENOTTI J HERSHMAN B und THANNHAUSER S J J Biol Chem 166 (1946) 505 — 11 AYTON C Formation of Phospholipids in Animal Tissue In Phosphorus Metabolism 2 Band Baltimore 1952 — 12 FEULGEN R und BERSIV T Zschr physiol Chem 260 (1939) 217 — 13 THANNHAUSER S J BONCODDO N F und SCHMIDT G J Biol Chem 159 (1951) 417 423 427 — 14 KLENK E und DEBUCH H Zschr physiol Chem 296 (1954) 179 Zschr physiol Chem 299 (1955) 60 DEBUCH H Zschr physiol Chem 304 (1956) 109 — 15 KLENK E Zschr physiol Chem 185 (1929) 169 KLENK E und DIEBOLD W Zschr physiol Chem 194 (1931) 25 — 16 CARTER H H GLICK F J NORRIS W P und PHILLIPS G E J Biol Chem 170 (1947) 285 CARTER H E und HUNISTOV C G J Biol Chem 191 (1951) 727 — 17 CARTER H E NORRIS W P GLICK F J PHILLIPS G E und HARRIS R J Biol Chem 170 (1947) 269 — 18 THANNHAUSER S J und BONCODDO N F J Biol Chem 172 (1948) 141 — 19 KING E J und SMALL C W Biochem J 31 (1939) 1135 — 20 KLENK E Zschr physiol Chem 289 (1941) 50 — 21 YAMAKAWA T und SUZUKI S J Biochem Tokyo 89 (1951) 199 — 22 KLENK E und LAUENSTEIN K Zschr physiol Chem 291 (1952) 147 KLENK E und FAILLARD H Zschr physiol Chem 298 (1954) 230 — 23 THANNHAUSER S J und BONCODDO N F J Biol Chem 172 (1948) 141 — 24 BRANTE G médecine Paris
W E J Biol
128 — 28 KLENK E
29 KLENK E
(1933) 82
und SAKAI
J Biol Ch
35 BÖHM I
Chemical Chemistry Methods Boston 1948 — 27 SCHRETLER G Lipidosen in Handbuch der Inneren Medizin Band 2 Teil 4 Auflage S 609—778 Berlin Göttingen Heidelberg 1955 — 38 FEULGEN R BOGUTH W und ANDRESEN G Zschr physiol Chem 287 1951 an Zeitsch f Chem 289 290 291 292 STODDARD J L und DRAURY P E
und SPERRY W M J Biol Chem
L J Biol Chem 160 (1945) 377 —
BLIX G TISELIUS A und SVEVS
H Scand J Clin Laborat Invest
4 (1952) 98 — 45 NIKKILA E Scand J Clin Laborat Invest 5 Suppl 8 (1953) —
46 SCHRETLER G Persönliche Mitteilung — 47 GORMAN J W GLAZIER F TAMPLIN A STRISOWER H und DELALLA O Physiol Rev 34 (1954) 589 — 48 EDHALL J T Advances Protein Chem 3 (1947) 457 — 49 CORN H J HUGHES W L JR und WEARE J H J Amer Chem Soc 69 (1947) 1753 — 50 CHARGAFF E und ZIFF M J Biol Chem 131 (1939) 25 CHARGAFF E ZIFF M und CORN H J Biol Chem 136 (1940) 25 — 51 MAURER W und MALLER E O D ham 7 h 424 an off
G O und BURE M M J Biol Chem
53 McANIS A J ANDERSON W E un
— 54 BERNHARD K und SCHOENHEIS
55 SINCLAIR R G Physiol Rev 14 (1934) 31 — 56 DUBNOFF J W Arch Biochem
24 (1949) 251 — 57 MUNTZ J A J Biol Chem 182 (1950) 489 — 58 LEVINE C und CHARGAFF E J Biol Chem 192 (1951) 465 481 — 59 FRIEDKIN M und LERNINGER A L J Biol Chem 177 (1949) 775 — 60 KORNBERG A und PRICER W L J Amer Chem Soc 78 (1956) 1617 — 61 A —
M J Biol Chem 180 (1949) 495 — 62
(1949) 103 — 63 ZONDER B und MARX I
J F Sympos Soc Exper Biol 6 (1952)
40 (1953) 449 — 66 PARBATY A H und BALLENTINE R In Modern Trends in Physiology and Biochemistry S 135 New York 1952 — 67 OTTENSTEIN B SCHMIDT G und THANNHAUSER S J Blood 3 (1948) 1250 — 68 HERKEN H und MAIBAUER

P-
den



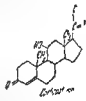
mende Corpus luteum Hormon Im Harn findet man dagegen eine Reihe weiterer Pregnanderivate sowohl der normal als auch der allo Serie

Ausgangssubstanz der Androsterongruppe ist das Androstan in einigen Fällen sein Δ^5 isomeres Δ^4 Androstan. Die wichtigsten Vertreter sind Androsteron (Δ^5 Androstan 3(17) ol 17 on) Dehydroandrosteron (Δ^5 Androstan 3(17) ol 17 on) Testosteron (Δ^4 Androstan 3 on 17 ol) Androstendion (Δ^4 Androstan 3 17 dion) Substanzen mit einer Ketogruppe an C 17 werden auch als 17 Ketosteroiden zusammengefaßt. Der chemische Nachweis dieser 17 Ketosteroiden erfolgt gewöhnlich nach ZIMMERMANN (3)



Chemie der Corticoide

Das wirksame Prinzip der Nebennierenrinde wurde Cortin genannt. In Analogie dazu nennt man die Steroide der Nebennierenrinde und ihre chemischen Verwandten Corticoide. Sie können alle als Abkömmlinge des Allopregnan aufgefäßt werden. Die Unterschiede in der Struktur ergeben sich durch die Einführung von Sauerstoffatomen in das Grundmolekül. Nach der Zahl der Sauerstoffmoleküle ist eine oberflächliche Einteilung möglich. Die meisten biologisch aktiven Corticoide leiten sich in ihrer Nomenklatur vom Corticosteron (Δ^4 Pregnen 11(17) 21 diol 3 20 dion) ab. Durch Änderung der 11 Oxygruppe in eine Ketogruppe oder durch ihren Wegfall entstehen zwei Abkömmlinge Dehydrocorticosteron und Deoxycorticosteron. Zu jeder dieser Substanzen gibt es ein 17(17) Hydroxyderivat. Daneben kommt als besonders aktives Corticoid das Aldosteron vor, das an C 13 eine Aldehydgruppe an Stelle der 13 Methylgruppe trägt. Zwischen dieser Aldehydgruppe und der Hydroxylgruppe an C 11 ist die Bildung eines Halbacetals möglich.

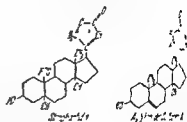


Stoffwechsel der Steroide und Carotinoide

Von

Vepomuk Zollner

den bereits erwähnten Steroiden aus Pflanzenalkaloiden nahe verwandt. Die Verbindung der Ringe A und B sowie C und D geschieht jedoch durch eine *cis*-14-Verbindung. Allen wichtigen herzwirksamen Glykosiden ist die Seitenkette an C-17 gemeinsam, die Seitenkette des Scillarens ist ähnlich. Auf Grund der Seitenkette geben die Herzglykoside ihre typische Reaktion, Rotfärbung mit Nitroprussidnatrium im Alkalischen (Legalische Probe). Der Zuckerrest der Glykoside enthält neben sehr spezifischen Zuckern (Digitoxose, Cymarose, Rhamnose) häufig, besonders in den rascher ausgeschiedenen Glykosiden noch Glucose.



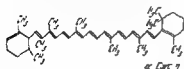
Chemie der Carotinoide

Carotinoide sind weitverbreitete, meist farbige, hellgelb bis violettrote Verbindungen mit längeren, offenen Ketten konjugierter Doppelbindungen, die sich von Isopren ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$) ableiten lassen. Als Provitamin A, Vitamin 1 und als Schupurpur sind sie auch für den Stoffwechsel der Säugetiere von Bedeutung. Ein Squalen ist ein Intermediärprodukt der biologischen Steroidsynthese. Von MOWAT und R. KUNN (7) sind gewisse Carotinoide als hochwirksame pflanzliche Sexualstoffe erkannt worden.

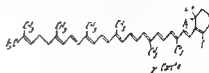
Infolge ihrer vielen Doppelbindungen weisen die meisten Carotinoide eine Tendenz zur Autoxydation auf und sind dadurch sehr unbeständig. Mit Antimontrichlorid in Chloroform geben die Carotinoide eine zwar nicht streng spezifische, aber doch sehr charakteristische blaue Färbung (Carr-Price Reaktion), die Identifizierung der chemisch sehr ähnlichen Substanzen geschieht durch die chromatographische Adsorptionanalyse mit nachfolgender Bestimmung des Absorptionsspektrums. Durch die Doppelbindungen wird für alle Carotinoide eine Vielzahl von *cis*-*trans*-isomeren Formen möglich, die erst teilweise erforscht sind.

Je nachdem, ob das Molekül Sauerstoff enthält, werden die Carotinoide in die sauerstofffreien Kohlenwasserstoffe und die sauerstoffhaltigen Phytotaxanthine eingeteilt.

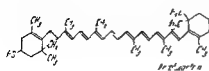
Den Carotinen kommt die Bruttoformel $\text{C}_{40}\text{H}_{56}$ zu, wie WILLSTÄTTER bereits 1911 feststellte. Sie bestehen also aus acht „Isoprenresten“. Erst KUNN und LEDERER erkannten, daß das natürlich vorkommende Carotin in drei Isomere zerlegt werden kann, von denen β -Carotin gewöhnlich den Hauptteil stellt, γ -Carotin nur in Spuren



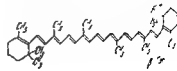
α -Carotin



γ -Carotin



β -Carotin



ζ -Carotin

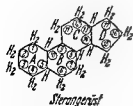
Der älteste Vertreter der Steroide ist das *Cholesterin*, das um 1769 von POLLETTIER DE LA SALLE und vor 1775 von COVRADI in JENÄ, anscheinend unabhängig voneinander, in Gallensteinen gefunden wurde. CHEVRELL (1815) erkannte die Unverseifbarkeit der Substanz und prägte den Namen Cholesterin, BERTHELOT stellte ihre alkoholische Natur fest. Die korrekte Summenformel $C_{27}H_{46}O$ stammt von REINITZER. In der Aufklärung der Strukturformel sind WINDAUS, DIELS, ROSENHEIM und KING sowie WIELAND und DANE beteiligt. Von den letzten vier Autoren stammt auch die Aufstellung der heute gültigen Strukturformel.

Carotin wurde 1831 von WACKENRODER aus Karotten isoliert. Die Substanz wurde zuerst, gemeinsam mit anderen fettlöslichen natürlichen Farbstoffen, in einer Gruppe unter der Bezeichnung *Luteine*, *Lipochrome*, *Lipoxanthine* oder *Chromolipide* zusammengefaßt. Erst TSWETT stellte 1911 die Gruppenbezeichnung *Carotinoide* auf. STEEBOCK erkannte um 1920 die Beziehungen zwischen Carotinoiden und dem Vitamin A, das in der Zwischenzeit durch die Arbeiten von STEPP, von HOPKINS, von OSBORNE und MENDEL und von MCCOLLUM und DAVIS entdeckt worden war. Nachdem es durch die Arbeiten von MCCOLLUM möglich geworden war, die Vitamine A und D zu trennen, gelang kurz darauf der endgültige Nachweis einer Provitamin A-Wirksamkeit von Carotin (T. MOORE). Die Erkenntnis, daß Carotin keine einheitliche Substanz ist und die Aufklärung der Struktur der wichtigsten Carotinoide brachten hauptsächlich die Arbeiten von ZECHMEISTER, KUHN und KARRER. Durch H. IMKOFFEN (1950) erfolgte die erste Totalsynthese des natürlichen β -Carotins.

Chemie der Steroide

Stereochemie

Unter der Bezeichnung *Steroide* wird eine Gruppe von Substanzen zusammengefaßt, deren Struktur auf das Steran (Cyclopentanoperhydrophenanthren) zurückgeführt werden kann. Die Stereochemie der Steroide ist so kompliziert, daß eine vollständige Beschreibung der stereochemischen Nomenklatur unumgänglich notwendig wird.

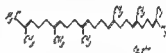


Die stereochemische Nomenklatur geht von der Benennung des *Sterangerüsts* aus. Hier handelt es sich um ein System von vier Ringen, A, B, C, D, aus 17 C-Atomen und 28 H-Atomen. Einige C-Atome sind asymmetrisch. Fast alle Steroide tragen an C-10 und C-13 Methylgruppen, an C-3 eine Hydroxyl- oder Oxogruppe und sind an C-17 substituiert.

für Vitamin A und seine Abkömmlinge nur vier Stereoisomere (Abb 129) möglich gewesen wären (Inzwischen konnten Carotinoide mit „verbotenen“ π -Bindungen auch synthetisch dargestellt werden (114), die Einschränkung der Zahl der Stereoisomeren ist also nicht mehr gültig)

Die biochemische Wirkungsweise des Vitamins A (Axerophthol) ist noch nicht aufgeklärt, nicht nur Vitamin A und seine Ester, sondern auch sein Methyläther und die Vitamin A Säure sind biologisch aktiv, ohne daß aus ihnen der Alkohol entsteht. In den Fischlebern findet man mehrere Isomere des Vitamins A (Neovitamin A) sowie Vitamin A₂, das eine Doppelbindung mehr als Vitamin A enthält. Die Retinine sind die den Vitaminen A entsprechenden Aldehyde.

Während die eigentlichen Carotinoide aus acht Isoprenresten zusammengesetzt sind (je vier pro Molekülhälfte), enthalten die Squalene nur sechs (Triterpene). Die Verbindung der beiden Hälften erfolgt in ihnen nicht durch eine Doppelbindung, sondern eine einfache. Die Squalene sind in der Natur weit verbreitet, reichlich kommen sie im Leberöl der Haifische vor.



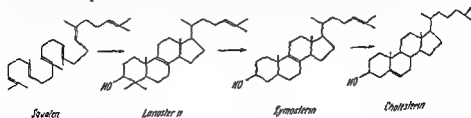
Stoffwechsel der Steroide

Cholesterinstoffwechsel

Die Fähigkeit des Warmblüterorganismus, Cholesterin zu synthetisieren ist seit langem bekannt (9). Vermutlich ist jede wachsende Zelle dazu in der Lage, so daß nur in Geweben, in denen Zellteilungen endgültig eingestellt sind (Erwachsenengehirn) kein Cholesterinumsatz mehr beobachtet wird, auch wenn der Cholesteringehalt hoch ist. Besonders aktiv in der Cholesterinsynthese sind Leber und Darm, auch die Haut zeigt eine bemerkenswert hohe Cholesterinneubildungsrate. Auf der cellulären Ebene betrachtet, sind vor allem Reticulumzellen und Histocyten gute Cholesterinbildner.

Die Cholesterinsynthese im Körper kann vom Acetat ausgehen (10). Squalen welches

aus Acetat aufgebaut wird (11) wird ¹⁴C-Squalen in verteilten Squa-
len an Mäuse führt zu sehr rascher Synthese von Cholesterin (12). Der Abbau des Squalens im Stoffwechsel zu Acetat kann dabei als Mechanismus ausgeschlossen werden, da aus markiertem Squalen kaum markierte Fettsäuren entstehen, also Squalen nicht in nennenswertem Umfang abgebaut wird und da außerdem die Cholesterinsynthese aus Squalen rascher verläuft als aus Acetat.



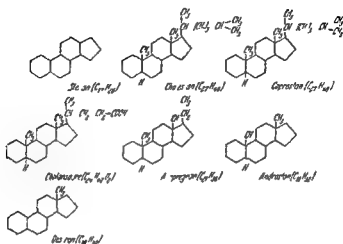
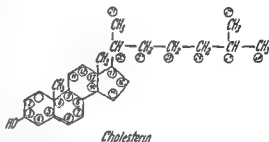


Abb. 12* Die wichtigsten Grundskelette der Steroide (gleichzeitig Ausgangspunkte ihrer Benennung)

Chemie der Sterine

Das Cholesterin ist 3(β) Oxycholesten(1^a)BC CD trans demnach ist ihm folgende Strukturformel zuzuschreiben

In Wasser und Salzlosungen ist Cholesterin unlöslich in Seifenlösungen oder den Lösungen gallensaurer Alkalisalze löst es sich etwas. Gut löslich ist Cholesterin in Fettlösungsmitteln. Der qualitative Nachweis der Substanz erfolgt durch Farbreaktionen, von denen die mit Fälschungureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure



(LIEBERMANN BURCHARD) die wichtigste ist. Eine zuverlässige quantitative Bestimmung ist nur mit Hilfe des Digitonins möglich. Digitonin gibt mit Cholesterin Niederschläge von konstanter Zusammensetzung, deren Wägung bei genügend Material die beste Bestimmungsmethode darstellt. Biologisch und klinisch wichtig sind die Methode von SCHÖNHEIMER und SPERRY (1) bei der die Liebermann-Burchard-Reaktion nach Isolierung des Cholesterins durch Digitoninfällung durchgeführt wird und die von SCHMIDT THOMÉ (2) bei der ein durch Cholesterin nicht gefällter Überschuss von Digitonin mit Hilfe seiner hämolysischen Wirkung titriert wird. Die vielfach gebräuchlichen vereinfachten Methoden, denen Farbreaktionen ohne vorausgehende Digitoninfällung zugrunde liegen, sind dagegen als unspezifisch und ungenau abzulehnen. Allerdings ist auch die Digitoninfällung für Cholesterin nicht absolut spezifisch, da sie alle Steroide mit einer Hydroxylgruppe in β-Stellung an C 3 erfasst.

Wichtige Quellen für die Cholesterindarstellung sind Gallensteine und Fischtrane. Auch die Gehirnschubstanz ist cholesterinreich. In der Pflanze kommt weder Cholesterin noch eines seiner Derivate (Zoosterine) vor, dagegen findet man sogenannte Phytosterine und Mycosterine. Bakterien scheinen sterinfrei zu sein.

(WOODWARD und BLOCH (99)) — wie diese Faltung zustande kommt ist indes noch völlig unbekannt. Es ist denkbar, daß auf Grund der vielen verschiedenen Möglichkeiten zur cis trans Isomerie das ,richtig‘ gefaltete Squalen direkt gebildet wird. Dieses Squalen könnte mit ,unpassend‘ gefalteten Squalenen im Gleichgewicht stehen, vielleicht durch die reversible Kondensation verschiedener Isomere der Farnesylsäure. Diese Deutung wurde die Feststellung von POPJAK (100) daß Squalen nicht direkt auf dem Syntheseweg der Steroide liegen muß, erklären können.

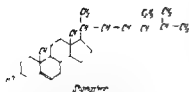
Das erste aus Squalen gebildete Steroid ist vermutlich das Lanosterin, das in Leberhomogenaten einerseits aus ^{14}C Acetat gebildet werden kann andererseits in Cholesterin (und andere Steroide) umgewandelt wird (112). Weitere Zwischenprodukte sind wahrscheinlich das Zymosterin (Δ^8 Cholestadienol) das durch Ethylmethylierung aus Lanosterin gebildet wird, und das Δ^7 Cholesterin. Neben diesen Verbindungen entstehen in cholesterinbildenden Ansätzen noch andere Steroide deren Fütterung zu Cholesterinbildung führt (SCHWENK (115)) so daß das heutige Schema der Synthese als provisorisch zu gelten hat (Abb 130).

Substanzen, welche die Cholesterinbildung hemmen (116) sowie Strukturanaloga die bei Tieren ohne eigene Cholesterinsynthese (Insekten) die Cholesterinverwertung erschweren (117) sind bereits festgestellt worden.

Die Größe der Cholesterinsynthese wird von Alter und Gewicht der Versuchstiere stark beeinflußt. Auch die Menge des bereits vorhandenen Cholesterins spielt eine Rolle insofern als hohe Cholesterinkonzentrationen die weitere Synthese hemmen (14). Unter bestimmten Bedingungen kann auch Coenzym A Mangel die Cholesterinsynthese behindern (15). Freses Plasmacholesterin wird vornehmlich in der Leber aus radioaktivem Acetat sehr rasch gebildet während die Cholesterinester des Plasmas langsamer entstehen (16). Die Berechnungen der Geschwindigkeit der Cholesterinsynthese sind noch nicht so eindeutig daß man Zahlen nennen kann.

Die Resorption des Cholesterins erfolgt über die Lymphgefäße auch Cholesterin wird aus dem Darm aufgenommen (17). Pflanzliche Sterine einschließlich Ergosterin sowie Dihydrocholesterin und Coprosterin werden dagegen vom Menschen nicht resorbiert. Die Cholesterinresorption hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Die wesentliche Resorption geschieht als Ester, doch wird freies Cholesterin ebenfalls resorbiert. Neutralfett und Galle vergrößern die Cholesterinresorption. Die Cholesterinresorption erfolgt so rasch daß nach der Fütterung markierten Cholesterins der Höhepunkt der Aktivität im Plasma innerhalb einer Stunde erreicht wird (19) die von manchen Beobachtern festgestellte protrahierte Cholesterinresorption dürfte durch den enterohepatischen Cholesterinkreislauf vorgetäuscht sein. Das Cholesterinangebot in der Nahrung beträgt normalerweise 0,3–0,9 g pro Tag (18) bei cholesterinreicher Kost bis zu 1,5 g. Zu diesem Nahrungscholesterin kommen 2 g (1,9 g–2,2 g) Cholesterin die nach STANLEY (42) täglich mit der Galle in den Darm gelangen. Die

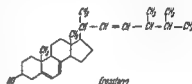
Die zu diesem Zweck nötige Dosis liegt sehr hoch (5–10 g täglich) und die meisten Präparate bestehen meist aus einer Mischung von Sitosterin mit anderen pflanzlichen Sterinen. Daneben enthalten sie reichlich nicht näher identifizierte Verunreinigungen, auch sind die dementsprechenden Tierversuche nur sehr unvollständig bezüglich der Cholesterinbilanzen durchgeführt. Es ist denkbar daß die Phytosterine auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit eine Art kompetitiver Hemmung



gekennzeichnet nämlich β Sitosterin hierbei handelt es sich um das in der Seitenkette hydrierte Stigmasterin. Weitgehend ähnlich sind außerdem das Brassicasterin aus Kohl, das Campesterin aus Raps und das Fucosterin aus Algen. Die Spinasterine aus Spinat dagegen tragen die Doppelbindung im Ring B zwischen C 7 und C 8.

Von großer medizinischer Bedeutung sind pflanzliche Sterine, deren stickstoffhaltige Seitenkette sie gleichzeitig zu Alkaloiden macht. Meist liegen sie als Glykoside vor. Hierher gehören die Solanine und die Alkaloide von *Lycium*.

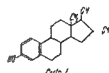
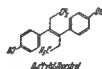
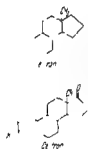
Das wichtigste Mycosterin ist das Ergosterin. Die Ringstruktur entspricht der des 7 Dehydrocholesterins, die Seitenkette enthält dagegen eine Doppelbindung an C 22 und eine Methylgruppe an C 24. Auch Ergosterin erhält durch UV Bestrahlung antirachitische Wirksamkeit, es ist Provitamin D₂. Wichtig ist sein Vorkommen in einigen Pilzen wie in Hefe, aus der es technisch gewonnen werden kann. Ergosterin kommt auch in einigen Pflanzen und Tieren vor. Weitere Mycosterine noch unauufgeklärter Art sind Anosterin, Fungisterin und viele andere.



Die Gallensäuren sind wichtige Abkömmlinge des Coprostan. Ihnen ist ein eigenes Kapitel gewidmet (S. 693). Daneben kommen in der Galle viele Steroide noch ungewisser Konstitution vor.

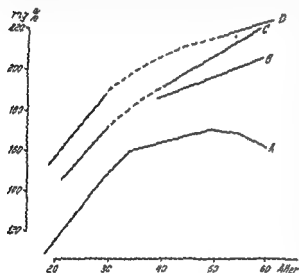
Chemie der Keimdrüsenhormone

Die Stoffe der Oestrongruppe enthalten im Ring A drei Doppelbindungen und eine OH Gruppe. Aus diesem Grund werden sie als phenolische oder aromatische Steroide bezeichnet. Da das für die Nomenklatur maßgebliche Oestran keine Methylgruppe an C 10 trägt, gilt die Methylgruppe an C 13 als Bezugspunkt für die α/β Isomerie. Die wichtigsten Verbindungen sind Oestron ($\Delta^{1,2,4}$ Oestratrien 3-ol-17-on), Oestriol ($\Delta^{1,2,4}$ Oestratrien 3,16-diol) und Oestradial ($\Delta^{1,2,4}$ Oestratrien 3,16-diol).



die 17 α Form. Andere Oestronderivate sind Equilin, Equilenin, Hippulin und Dihydroequilenin mit weiteren Doppelbindungen am Ring B. Neben der Vielzahl natürlicher Oestrogene gibt es auch künstliche mit nur entfernter chemischer Ähnlichkeit, von denen die Stilboestrole die wichtigsten Vertreter sind.

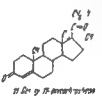
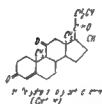
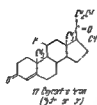
beobachtet, so findet sich ein Anstieg (Abb. 132). Die gleiche Feststellung wurde in Spanien getroffen, wo die ärmere Bevölkerung des Madrider Stadtteiles Valerías ebenfalls den altersbedingten Anstieg bis zum fünfundsiebzigsten Jahr zeigte, danach aber keinen weiteren Anstieg, sondern einen leichten Abfall des Serumcholesterins (21). Im Gegensatz dazu zeigten die Angehörigen wohlhabenderer Klassen von Madrid das gleiche Verhalten wie die Bewohner der USA. KEYS und seine Mitarbeiter (20), denen die Feststellung dieser Befunde im wesentlichen zu danken ist, weisen darauf hin, daß der Anstieg des Serumcholesterins zwischen dem 20 und 50 Jahr weitgehend dem Fettkonsum der entsprechenden Bevölkerungen parallel geht (Italien und Spanien 20—22% der Gesamtcalorien, Schweden und USA 38—41%). Dafür spricht beispielsweise auch die Tatsache, daß die Serumcholesterinverhältnisse in Bologna, wo der Fettkonsum den mittleren italienischen wesentlich übersteigt, ähnlich denen in den USA sind (Abb. 132). Bantuneger



und Guatemala Indianer weisen bei fettarmer Kost ebenfalls niedrige Serumcholesterinwerte auf. Auch die Beobachtungen an Bevölkerungen, die vorübergehend fettarm ernährt wurden, schließen sich hier an. So fiel der mittlere Cholesterinspiegel bei der deutschen Bevölkerung in den Jahren 1945—1947 mittelbar nach dem Krieg stark ab, aber inzwischen wieder an (27). Selbst wenn die Gesamtcalorienaufnahme konstant bleibt, führt eine Verminderung des Fettgehaltes der Kost zu Abfall des Blutcholesterins (25). Es ist nun weitgehend eine Frage der Definition des Begriffes „normal“, ob man die bei fettreich ernährten Bevölkerungen im Mittel

höheren Serumcholesterinwerte höherer Altersstufen als „normal“ oder „altersentsprechend“ bezeichnen will, unter Berücksichtigung der Verhältnisse bei primitiven Völkern ist der erhöhte Cholesterinspiegel bei fettreicherer Kost als unphysiologisch anzusehen. In früheren Untersuchungen, in Deutschland durch BURGER, in den USA durch PAGE, wurden Beobachtungen gemacht, nach denen der Anstieg des Blutcholesterins mit dem Alter nicht so ausgeprägt ist oder sogar fehlt.

Was die Ursachen der Cholesterinvermehrung angeht, so darf aus der statistischen Beziehung zwischen fettreicher Kost und hohem Serumcholesterin noch keine causale Verknüpfung hergeleitet werden, andere, mit der Kostzusammensetzung verknüpfte Faktoren mögen eine wichtige Rolle spielen. Fettsucht kann allerdings ausgeschlossen werden, da in hinreichend großen Serien bei Gleichaltrigen die Unabhängigkeit des Serumcholesterins vom Körpergewicht erwiesen ist. Auch der Cholesteringehalt der Nahrung im Rahmen üblicher Kostformen spielt beim Menschen keine wesentliche Rolle (29), doch haben Menschen mit rein vegetarischer Kost (pflanzliches Fett ist cholesterinfrei) niedrigere Plasmacholesterinwerte als Lacto-Ovo-Vegetarier oder



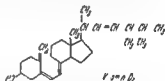
Die quantitativen chemischen Nachweismethoden der Corticoide beruhen entweder auf den reduzierenden Eigenschaften der C 17 Seitenkette ($-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ ketolgruppe) Cu Salzen oder Plosphormolybdänsäure gegenüber (reduzierende Chemicorticoide (4)) oder auf der Freisetzung von Formaldehyd unter der Einwirkung von Perjodat (formaldehydogene Chemicorticoide (5)) Weitgehend spezifisch für 17 Hydroxycorticoide ist die Methode von PORTER und SILBER (6)

Die Ausgangssubstanz der biologischen Corticoidsynthese ist vermutlich das

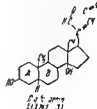
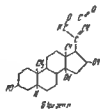
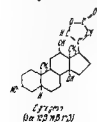
Pregnenolon eine Substanz die auch auf dem Syntheseweg des Progesterons liegt

Chemie der therapeutisch wichtigen Steroide

Die Vitamine D entstehen durch Ultraviolettbestrahlung von Sterinen mit einer Doppellindung an C 7 Durch photochemische Sprengung der Verbindung zwischen C 9 und C 10 entsteht aus Ergosterin auf dem Weg über Lumisterin und Tachysterin Vitamin D₂ (Calciferol) aus Dihydroergosterin Vitamin D₃ aus 7 Dehydrocholesterin Vitamin D₃ Die Art der C 17 Seitenkette ist für die antirachitische



min D₂ beim Huhne keine besondere antirachitische Wirksamkeit während es bei der Ratte voll wirksam ist Im Gegensatz dazu ist Vitamin D₃ bei Huhn und Ratte gleich aktiv Bei den Wirbeltieren ist die Haut der Ort des reichlichsten Provitamin D Vorkommens bei den Wirbellosen können die 7 Dehydrosterine mehr als zwanzig Prozent des Gesamtsteroidgehaltes ausmachen



Auch die Aglykone der Digitaliskörper und ihrer Verwandten sind Steroide und

Ist schon das Plasmacholesterin eine sehr stabile Größe, so gilt das noch mehr vom Cholesterin der Zelle (Tab 86). Das Zellcholesterin, welches vorwiegend in der freien Form vorliegt, kann durch Kostveränderungen kaum beeinflusst werden und wird auch bei schwerer Unterernährung lange Zeit zäh festgehalten (33). Dies weist darauf hin, daß Cholesterin als Zellbestandteil eine wesentliche Rolle spielt, vermutlich in den Membranen (S. 633). Durch diese mehr morphologischen als metabolischen Funktionen dürfte der größte Teil des Körpercholesterins beansprucht sein, weiterhin ist seine Stellung als Ausgangssubstanz für die Synthese einer Reihe von Wirkstoffen, Steroidhormonen einerseits und 7 Dehydrocholesterin (Provitamin D₃) andererseits wichtig.

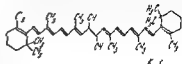
Die Schuller Christiansche Krankheit (S. 677) (ROWLAND 1928 (41)) und einige andere, chronisch entzündliche oder neoplastische Prozesse sind durch hohe intracelluläre Cholesterinesterkonzentrationen, und zwar in Zellen reticulohistocytarer Herkunft, gekennzeichnet (Tab 89). Es entstehen sogenannte Xanthomzellen. Die in ihnen beobachtete Cholesterinüberproduktion dürfte einen „Rückfall der Mesenchymzellen in embryonale Potenzen“ (THANNHAUSER) darstellen.

Bei manchen Tieren kann durch orale Zufuhr sehr großer Cholesterinmengen (bei Kaninchen 1 g pro Tag etwa) eine vermehrte Cholesterinresorption erzwungen werden, die sich nicht nur durch Hypercholesterinämie, sondern auch durch Cholesterinablagerung in verschiedenen Organen vor allem in Leber, Niere, Lunge und Milz äußert. Die Erhöhung des Organcholesterins besteht fast ausschließlich aus Estern, so daß auch die normale Relation zwischen freiem und gesamtem Cholesterin verändert wird (37). Durch gewisse Substanzen kann erreicht werden, daß das Verhältnis zwischen Zell- und Plasmacholesterin verschoben wird. LITZNER (38) hat gezeigt, daß bei cholesterin- und fettreicher Fütterung die Zulage von Phosphorsäure bei der Maus die Cholesterinester in den Organen vermehrt, im Blut mindestens relativ vermindert, die Zulage von Natriumacetat dagegen vor allem die Plasmacholesterinester ansteigen ließ. Beim Kaninchen wurde beobachtet, daß die Gabe von Athylendiamintetraacetat bei cholesterinreicher Kost zu einer Erhöhung des Plasmacholesterins und Verminderung des Lebercholesterins führte (39). Durch die Injektion von Heparin kann die Ablagerung von Cholesterin in der Gefäßwand hintangehalten werden. Es muß jedoch betont werden, daß diese Ergebnisse bei Tieren unter unphysiologisch hoher Cholesterinbelastung erzielt wurden.

Ein Abbau des Sterangerüstskelettes des Cholesterins im Intermediärstoffwechsel des Menschen findet nicht statt (34), lediglich die Seitenkette wird über die Isocaproinsäure abgebaut (35). Nur Cholesterine mit radioaktiven Kohlenstoffatomen in der Seitenkette liefern deshalb radioaktives Kohlendioxyd in der Expirationsluft, Vorkürzungen von C 4 dagegen nicht (36). Die Entfernung sowohl des resorbierten als auch des neu synthetisierten Cholesterins aus dem Körper geschieht deshalb ausschließlich über die Ausscheidung, teilweise in Form von Abkömmlingen.

Der Harn enthält normalerweise kein Cholesterin oder nur Spuren und kommt als quantitativ wichtiger Ausscheidungsweg nicht in Betracht. Der Cholesterinverlust durch die Haut ist wechselnd und wird auf 100–200 mg pro Tag geschätzt. Vorherrschend ist die Cholesterinausscheidung durch die Galle, die 2 g pro Tag beträgt (STANLEY (42)). Auch die Darmepithelien scheiden beim Menschen etwa 150 mg Cholesterin pro Tag aus (43). Ein großer Teil dieses Cholesterins im Darmlumen wird wieder resorbiert (enterobiliärer Kreislauf des Cholesterins), ein Teil wird unverändert ausgeschieden, ein weiterer Teil erleidet durch die Darmflora Um- und Abbau

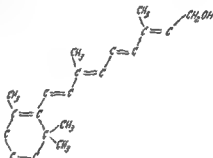
vorkommt. Das Carotin der grünen Blätter ist nahezu reines β Carotin. Auch bezüglich der Provitamin A Aktivität unterscheiden sich die Carotine insofern, als das β Carotin eine doppelt so hohe Aktivität zeigt wie die α und γ Isomeren. Dies erklärt sich aus der Strukturformel, bei der im β Carotin das β Ionon zweimal vorkommt, während α und γ Carotin β Ionon nur je einmal enthalten. Auch das Kryptoxanthin Oxy β -carotin besitzt nur halb soviel Provitamin A Aktivität wie β Carotin, da in dieser Substanz an einem der β Iononringe eine Hydroxylgruppe sitzt.



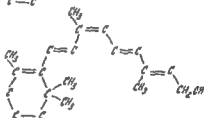
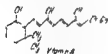
Der Weg der biologischen Spaltung der Provitamine zu Vitamin A ist noch unerforscht. Vermutlich geht er über das Retinol, eine Substanz im Walöl, die ebenfalls Provitamin A Aktivität aufweist.

 β Ionon

Vitamin A existiert wie andere Carotinoide in einer Reihe stereisch verschiedener Konfigurationen cis trans Isomeren auf Grund der Doppelbindung. Bei der großen Zahl der Doppelbindungen ist eine Viel-

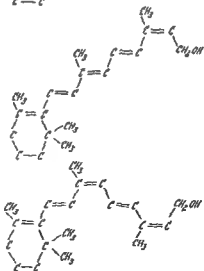
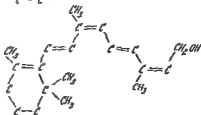


all trans

 Δ_3 - cis

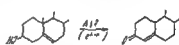
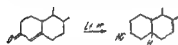
Vitamin A

zahl von Isomeren zu erwarten und tatsächlich konnten vom Retinol fünf cis trans Isomere kristallisiert werden (113). Diese Feststellung war wichtig, weil man zuerst angenommen hatte, daß die CH_3 Seitengruppen cis Formen an den ihnen benachbarten Doppelbindungen nicht zulassen würden (8) und dann

 Δ_5 - cis $\Delta_{3,5}$ di-cisAbb. 129 Cis trans Isomeren des Vitamins A₁

noch nicht geklärt ob die Umwandlung des Grundskelettes des Cholesterins in die AB cis Form der Gallensäuren ohne die Mitwirkung von Darmbakterien geschehen kann. So ist THANNHAUSER (49) der Ansicht, daß die saureartigen Derivate, die nach Injektion markierten Cholesterins in der Galle gefunden werden, der AB trans (Cholestan) Reihe angehören, und tatsächlich kann nach Cholesterinzufuhr eine Cholesterindicarbonsäure aus dem Stuhl isoliert werden (50). In den Versuchen von BLOCH-BERG und RITTEMBERG (51), die eine Fistel zwischen Gallenblase und Niere anlegten und die Gallensäuren des Harns untersuchten, ist nicht berücksichtigt, daß durch die nicht unbeträchtliche intestinale Cholesterinsecretion, bakterielle Umwandlung und Rückresorption von Umwandlungsprodukten markierte Gallensäuren entstehen können. Solange nicht durch völlige intestinale Bacteriostase eine Bacterienwirkung ausgeschlossen ist, kann durch Gallefistelversuche nichts Endgültiges über die Reaktionen des Umbaus von Cholesterin in Gallensäuren festgestellt werden.

Es besteht kein Zweifel, daß die Leber aus Cholesterin gallensäureähnliche Abwandlungsprodukte bilden kann (48). Es ist aber kein Beweis erbracht, daß diese „Gallensäuren“ mit den physiologischen identisch sind. Bisher geschah die Identifizierung markierter Gallensäuren chromatographisch. Für eine so wichtige Frage müssen zusätzlich Kristallisation und ausgedehnte chemische Identifizierung gefordert werden, aus denen die Isomerie eindeutig hervorgeht. Solange kein Enzym gefunden ist, das die Umwandlung von Cholesterin zur AB cis Serie vollzieht, kann man nicht von einer Lösung der Frage ob Cholesterin eine Ausgangssubstanz der Gallensäuren synthese ist sprechen. Nachdem es ziemlich sicher ist, daß Allocholesterin in Gallensäuren verwandelt werden kann, könnte die biologische Gallensäurensynthese über das Cholestenon gehen, das bezüglich der 4,5 Doppelbindung dem Allocholesterin entspricht, resorbierbar ist und gleichzeitig die Epimerisierung an C 3 gestatten würde. Diese Reaktion wäre analog der Wirkung der Leber auf $\Delta^1,3$ on Steroidhormone, die in diesem Organ in ein den Gallensäuren strukturell entsprechendes 3(1) ol AB cis Derivat umgewandelt werden können.

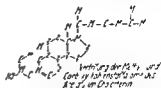


Ob die Leber imstande ist, die $\Delta^4,3(\beta)$ Oxogruppierung in die $\Delta^1,3$ on Form (Cholesterin in Cholestenon) umzuwandeln, ist ungeklärt, bei den Steroidhormonen ist diese Fähigkeit weitgehend auf die Nebenniere beschränkt, während die Leber nur in geringem Maße dazu in der Lage ist (52). Selbst wenn man die Steroide als Modell betrachtet, bleibt also die Frage nach dem Weg der Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren offen.

Familiäre idiopathische hypercholesterinämische Xanthomatose

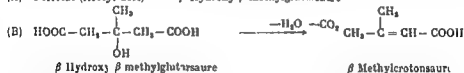
Bei dieser nicht allzu seltenen Krankheit, die auch essentielle Hypercholesterinämie genannt wird, liegt eine Vermehrung des Plasmacholesterins auf Werte von über 250 mg% bis zu 800 mg% vor. Gleichzeitig sind die Phosphorlipide vermehrt und in vereinzelten Fällen auch die Neutralfette. In der Regel ist das Serum dieser Patienten mit einer deutlichen Lipoidvermehrung klar, wodurch eine Differenzierung von den

Die beiden C-Atome des Acetates gehen nicht gleichmäßig in das Cholesterin ein. Bei Zufuhr von $^{14}\text{CH}_3$, $^{13}\text{COONa}$ ergab sich, daß mehr C-Atome aus der Methylgruppe als aus der Carboxylgruppe stammen. Dies erklärt sich, wenn man annimmt, daß das Squalen oder andere triterpenartige Vorläufer des Cholesterins tatsächlich aus isoprenartigen Vorstufen gebildet werden, von deren fünf Kohlenstoffatomen drei aus Methyl und zwei aus Carboxylgruppen stammen (12). Es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich bei der isoprenartigen Vorstufe der Cholesterinsynthese um β Methylcrotonsäure (β -Dimethylacrylsäure) handelt, denn Fermentsysteme, die Cholesterin synthetisieren können, bilden aus Acetat auch β Methylcrotonsäure (109), wird solchen Systemen neben Acetat β Methylcrotonat angeboten, so verwerten sie weniger Acetat (110) und nach der Fütterung radioaktiver β Methylcrotonsäure wird der größte Teil der Radioaktivität im Lebercholesterin wiedergefunden (111). (In Pflanzen scheint die β Methylcrotonsäure auch die Ausgangssubstanz der Synthese höherer Terpene (Carotinoide, Gummi) zu sein, Steroid- und Carotinoidstoffwechsel gehen also von der gleichen Substanz aus).

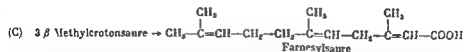


Die β Methylcrotonsäure entsteht vermutlich aus β Hydroxy β methylglutarsäure, denn diese Substanz erwies sich in einigen der erwähnten Versuche (110, 111) ebenfalls als Vorläufer des Cholesterins. Die CoA Verbindung der β Hydroxy β methylglutarsäure kann in Gewebsextrakten in freies Acetoacetat und Acetyl CoA gespalten werden und ihre Synthese ist möglicherweise die Umkehrung dieser Reaktion. Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß Acetoacetyl CoA ein Zwischenprodukt der Synthese ist. Schematisch läßt sich die Bildung des isoprenartigen Steroidbausteins folgendermaßen formulieren:

(A) 3 Acetat (Acetyl CoA) \longrightarrow β Hydroxy β methylglutarsäure



Durch Kondensation von isoprenartigen Bausteinen (C_5) entstehen wahrscheinlich sowohl Verbindungen mit 10 Kohlenstoffatomen als auch solche mit 15, deren Struktur noch nicht sicher ist, bei denen es sich aber vermutlich um Säuren handelt:



Zwei solche Säuren mit 15 Kohlenstoffatomen konnten durch „kopf gegen Kopf“-Kondensation zum Triterpen Squalen zusammentreten (98). Durch Faltung und Ringschluß entsteht dann das erste Steroid, das mit hoher Wahrscheinlichkeit noch 30 Kohlenstoffatome aufweist (Abb. 130).

Durch schrittweisen Abbau des gebildeten Cholesterins konnte festgestellt werden, welche Atome des Moleküls aus Methyl- bzw. Carboxylgruppen des Acetats stammen. Daraus ließ sich auf die räumliche Anordnung des Squalens bei der Faltung schließen.



Abb 135 *Hypercholesterinämische Xanthome des Handrucksens und Ellbogens* Fall der Abb 134
(Aus der Universitäts Hautklinik Hamburg Leitung Prof Dr Dr J KIRCHG)

Beinen werden sie häufig beobachtet nie aber in der Kniekehle der Ellenbeuge oder an den Schleimhäuten. Die planen Xanthome findet man an der Innenseite der Hand wo sie vorzugsweise entlang der Handlinien und Hautfalten auftreten außerdem als manchmal sehr ausgedehnte Xanthelasmen der Augenlider (Abb 136). Die Farbe der hypercholesterinämischen Xanthome reicht vom Gelben über die normale Hautfarbe bis zum Orange. Hyperkeratose über der Läsion ist häufig ein entzündlicher Hof um die Xanthome wird nie beobachtet. Nicht selten sind Sehnenxanthome. Sie gehen von Sehnen Bändern oder Fascien aus und werden am häufigsten in der Achillessehne und den Sehnen der Finger aber auch an den Knochen der Hand, am Kniegelenk und gelegentlich in den Extensorsehnen des Beines beobachtet. Die Diagnose solcher Sehnenknoten kann Schwierigkeiten bereiten wenn nicht wie es allerdings meist der Fall ist, gleichzeitig Hautxanthome beobachtet werden. Gelegentlich kommen neben den Xanthomen der Haut noch subcutane, flüssige Tumoren xanthomatöser Natur vor.



Abb 136 *Hypercholesterinämische Xanthome der Augenlider (Xanthelasmata) und der Hände* (Fall G eigene Beobachtung)

Wichtiger als die Hautxanthome die in den meisten Fällen nur kosmetische Bedeutung haben sind die sehr häufigen Xanthome (Atherome) der Gefäßintima. Vorwiegend davon betroffen ist die Intima der Coronargefäße auch die Intima des Aortenbogens wird befallen. Xanthome an Endocard und Klappen kommen vor. Die peripheren Arterien bleiben dagegen von der hypercholesterinämischen Xanthombildung meist frei. Die klinisch wichtigste Folgekrankheit der familiären Hypercholesterinämie ist demnach der Coronarinfarkt der schon bei Patienten in jugendlichem Alter auftreten kann. Bei Coronarinfarkten vor dem 40 Lebensjahr muß immer die Diagnose der hypercholesterinämischen Xanthomatose erwogen werden. Zwischen dem hypercholesterinämischen Intimixanthom und dem Frühstadium der Arteriosklerose bestehen wichtige histologische Unterschiede.

der Cholesterinresorption bewirken der eindeutige Beweis dafür ist für den Menschen noch nicht erbracht. Auch Dihydrocholesterin soll die Cholesterinresorption hemmen (31).

Das Plasmacholesterin (siehe auch S. 622) besteht zu etwa drei Vierteln aus Estern, der Rest ist freie Substanz. Seine Konzentration ist von Monat zu Monat eine individuell recht konstante Größe; berücksichtigt man das Verhalten über Jahre, so liegen die Verhältnisse komplizierter. Eine rein statistische Untersuchung klinisch Gesunder ergibt, daß in den USA die Serumcholesterinwerte bei Männern in Büroberufen in den ersten 55 Lebensjahren stetig ansteigen, um dann wieder abzufallen (KEYS (21), Abb. 131). SCHETTLER fand in Deutschland ganz ähnliche Verhältnisse (22); das gleiche gilt für England (23) und Schweden (24). Sehr wichtig ist, daß die Serumcholesterinwerte in Italien anders liegen. Hier ergab sich, daß die Mittelwerte der Arbeiter in Neapel nicht nur wesentlich niedriger sind, sondern auch der Anstieg mit zunehmendem Alter Mitte der Dreißigerjahre fast völlig aufhört oder doch wesentlich flacher verläuft. Wird dagegen das Serumcholesterin von Bankangestellten

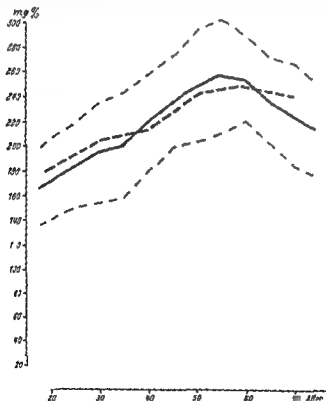


Abb. 131 Mittelwerte des Gesamtcholesterins im Plasma oder Serum in Beziehung zum Alter bei Bewohnern der Vereinigten Staaten (1492 Personen) (21) und bei Deutschen (400 Personen) (22)

Trotz der verhältnismäßig großen Streuung — — — ist die Streuung des Mittels sehr gering, so daß die Kurvenform eindeutig signifikant ist. Die Werte anderer Untersuchungen in den Vereinigten Staaten liegen innerhalb der Streuung der Kurve. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Sekundäre Hypercholesterinämien

Vermehrungen des Serumcholesterins werden bei einer ganzen Zahl von Krankheiten beobachtet. In den meisten dieser Fälle sind allerdings neben dem Cholesterin gleichzeitig Phosphorlipide und Neutralfette vermehrt. Dabei ist das Serum dann in der Regel trüb, oft sogar milchig, die Hypercholesterinämie ist ein Teil der allgemeinen Lipämie. Von Bedeutung für den Cholesterinstoffwechsel sind diese Verhältnisse nur insofern, als in den meisten klinischen Laboratorien von Fetten und Lipiden ausschließlich Cholesterin bestimmt wird und die Ergebnisse nicht selten zu sehr in Hinsicht auf das Cholesterin betrachtet werden. Ein besonders deutliches Beispiel dafür bieten die Lipämien bei schlecht eingestelltem Diabetes und bei Lipoidnephrose.

Eine isolierte Vermehrung des Serumcholesterins kommt bei der Hypothyreose vor, aber auch hier findet man häufig gleichzeitig eine Hyperphosphatidämie und gelegentlich eine Vermehrung des Neutralfettes (57). Hyperthyreosen zeigen das umgekehrte Verhalten.

Bei Krankheiten der Leber und der Gallenwege kennt man bereits seit langer Zeit den von THANNHAUSER beschriebenen Estersturz des Cholesterins, d. h. eine Verschiebung der Relation zwischen freiem und verestertem Cholesterin im Serum zugunsten der freien Substanz. Bei langdauernden Hepatopathien werden unregelmäßige Veränderungen des Plasmacholesterins beobachtet, bei denen in kurzen Zeitspannen Vermehrungen und Verminderungen abwechseln können (59). Bei den Verschlüssen handelt es sich dagegen meist um deutliche, oft fortlaufend zunehmende Vermehrungen. Final wird bei den Parenchymschäden regelmäßig bei den Verschlüssen häufig, eine Verminderung beobachtet. Dieses Verhalten des Cholesterins bei Leberkrankheiten ist erklärlich, wenn man berücksichtigt, daß die Leber sowohl als Ort der Bildung als auch der Ausscheidung des Plasmacholesterins in Frage kommt und weiter hin, daß die Resorption des Cholesterins aus dem Darm von der Anwesenheit gallensaurer Salze abhängig ist. Meist sind bei Leberkrankheiten auch die Phosphatide im Plasma vermehrt, Neutralfettvermehrungen treten daneben zurück, auch ist das Plasma, wegen seines hohen Gehaltes an Phosphatiden, trotz hohem Gesamtlipidgehalt nicht getrübt.

Von besonderem Interesse ist die sogenannte *xanthomatöse biliäre Lebercirrhose* (pericholangiolitische biliäre Cirrhose mit tuberosen und planen Xanthomen). Dies

gewöhnlich starke Vermehrung des Cholesterins und der Phosphorlipide in einem vollklaren Plasma. Cholesterinwerte um 1500 mg % und ebenso hohe Phosphorlipidwerte sind im Beginn der Krankheit die Regel. Die klinischen Symptome der bislang nur bei Frauen oder Mädchen beobachteten Krankheit sind langdauernder, nur ausnahmsweise remittierender juckender Ikterus und Xanthome an all den für die familiäre Hypercholesterinämie beschriebenen typischen Hautstellen. Die üblichen Leberfunktionsproben fallen meist nicht pathologisch aus. Der Juckreiz geht dem immer nur mäßigen Ikterus voraus. Die Prognose wird durch die biliäre Cirrhose bestimmt. Man war früher der Ansicht, daß die Krankheit in den Symptomenkreis der familiären Hypercholesterinämie gehört und die biliäre Cirrhose die Folge xanthomartiger Ablagerungen in den Gallenwegen darstellt. Auf Grund der Arbeiten von MACMAHON und THANNHAUSER (58) kann es aber heute als gesichert gelten, daß eine

Nichtvegetarier trotz annähernd gleichgroßer Fettzufuhr (30). Bei manchen Tieren z. B. dem Kaninchen ist der Einfluß von Nahrungscholesterin wesentlich größer. Nach Untersuchungen aus Südafrika (40) wird die Höhe des Serumcholesterinspiegels von der Art der bei der Ernährung verwendeten Fettsäuren beeinflusst und zwar senken mehrfach ungesättigte Fettsäuren das Blutcholesterin, das bei Zufuhr von gesättigten Fettsäuren wieder ansteigt. Gehärtete Pflanzenfette erhöhen nach diesen Untersuchungen das Blutcholesterin, während die Öle und Trane von Fischen und Seehunden cholesterinsenkend wirken. Auch die Zufuhr pflanzlicher Sterine senkt den erhöhten Plasmacholesteringehalt auf normale Werte (23). Über Mechanismus, Dauer und Reproduzierbarkeit dieser Wirkung ist noch zu wenig bekannt (116).

Bei einigen Krankheiten ist der Cholesterinspiegel verändert. So kann er erhöht sein im Gefolge von Hyperlipämien bei Krankheiten der Leber, wo nicht selten auch der Quotient zwischen freiem und verestertem Cholesterin zugunsten des ersten versohlen ist (sogenannter Estersturz) bei Myxodem und bei der sogenannten familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose. Diese Erhöhung des Plasmacholesterins hat verschiedene Ursachen. Bei der familiären Xanthomatose ist wahrscheinlich die Cholesterinsynthese vermehrt (TRANSHALSEN). Bei Myxodem ist eine verminderte Cholesterinsynthese nachgewiesen (32). Hier kommt die Erhöhung im Plasma wohl durch verminderte Ausscheidung oder verminderten Verbrauch zustande. ACTH, das die Neubildung von Corticoiden anregt, hat einen wechselnden und nicht nennenswerten Einfluß auf das Plasmacholesterin. Frühere Angaben eines regelmäßigen Abfalls nach ACTH haben sich nicht bestätigen lassen. Eine Verringerung des Plasmacholesterins findet man bei Hyperthyreose und bei kachektischen Patienten. Experimentell kann der Plasmacholesterinspiegel durch Injektion von Tween 80 oder Triton A 20 erhöht werden (119).

Tabelle 86 Cholesteringehalt von Säugetierorganen (nach Angaben der Literatur)

Art	Gewebe	Cholesterin	
		% des Feuchtgewichtes	% des Trockengewichtes
Mensch	Gesamtgehirn		10
	Hirnrinde	1.15	
	Hirnamark	0.5	
	Medulla	4.0	
	Galle	0.06—0.16	
	Gallenstein	bis 98	
Kaib	Pancreas		4.3
	Milz		2.0
	Lunge		1.1
	Thymus		0.5
ohne Angabe	Nebenniere*		2—6
	Niere		1.6
	Milz		1.5
	Haut		1.3
	Leber		0.9
	Herzmuskel		0.65
	Glatte Muskulatur		0.55
	Skelettmuskulatur		0.5—0.35

* Der Cholesteringehalt der Nebenniere hängt stark von der Art der Ernährung ab.

vorgange Die Umbauprodukte des Darmcholesterins sind Dihydrocholesterin Cholestenon Coprosterin und epi Coprosterin (Abb 133) Unter dem Einfluß der Darmbakterien entsteht also sowohl die AB trans Form des Steranskelettes als auch die AB cis Form Nachdem bei der chemischen Reduktion des Cholesterins (Δ^5) vorwiegend Dihydrocholesterin entsteht während Coprosterin das Reduktionsprodukt des Allocholesterins (Δ^5) darstellt wurde von SCHÖNHEIMER sowie ROSENHEIM auch für die biologische Umwandlung von Cholesterin in Coprosterin ein 4 5 ungesättigter Ring als Zwischenprodukt angenommen Um weiterhin die am Coprosterin aufgefundenen normal epi Isomerie erklären zu können darf dieses Zwischenprodukt an C 3 nicht asymmetrisch sein Beide Forderungen werden vom Cholestenon erfüllt Die Substanz wird deshalb als wichtiges Zwischenprodukt bakterieller Einwirkungen auf Cholesterin angesehen Der Weg über Cholestenon ist aber nicht der einzige da aus Cholesterin welches Deuterium in der Hydroxylgruppe an C 3 enthält Coprosterin entstehen kann dessen Hydroxylgruppe auch D haltig ist (45) Damit ist ein Umbauvorgang wahrscheinlich der nicht über Cholestenon läuft m gleicherweise handelt es sich um die Wirkung eines stereospezifischen bakteriellen Enzyms Die Größe der Umwandlung von Cholesterin hängt von der Art der Ernährung ab Befunde von ROSENHEIM deuten darauf hin daß dabei Phenoxin eine Rolle spielt (46)

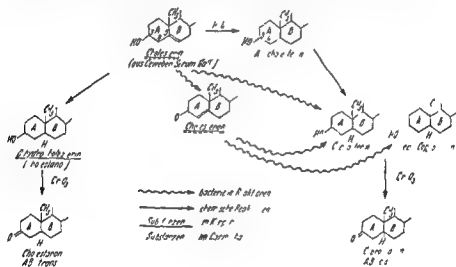


Abb 133 Umbaureaktionen an den Ringen A und B des Cholesterins

In engem Zusammenhang mit den intestinalen Umwandlungen des Cholesterins steht die Frage ob Cholesterin ein direkter Vorläufer der Gallensäuren ist d h ob im intermediären Stoffwechsel aus Cholesterin Gallensäuren entstehen können (S 706) Schon früher haben THANNHAUSER und seine Mitarbeiter gezeigt, daß die Gallensaurenbildung der Leber unabhängig vom Cholesterinangebot ist (47) und daß eine vermehrte Gallenbildung beim Hund nur nach intravenöser Gabe von Allocholesterin nicht aber von Cholesterin auftritt Die Behauptung, daß Hypercholesterinämien mit Vermehrung der Gallensäuren in Galle und Serum einhergehen konnte nicht bestätigt werden Inzwischen liegen viele Befunde vor, die beweisen daß im intakten Tier eine Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren stattfindet Es ist jedoch

leicht getrübt, aber diese geringe Trübung, die die Durchsichtigkeit kaum beeinträchtigt, kann ohne weiteres von der dichten milchartigen Trübung der Hyperlipämie unterschieden werden (53).

Die Herkunft der Cholesterinvermehrung im Plasma ist noch nicht endgültig geklärt. Für eine Verminderung des Abbaues der Cholesterinseitenketten liegt kein Anhalt vor, eine verminderte Ausscheidung durch die Leber ist nicht wahrscheinlich, da das Organ intakt ist. In einem Fall konnte die Ausscheidung untersucht werden (42), sie war auf 31 mg pro Tag erhöht. Demnach ist eine vermehrte Synthese am wahrscheinlichsten, wenn auch noch nicht bewiesen. Auch eine pathologisch vermehrte Cholesterinresorption muß erörtert werden, doch ist diese Deutung sehr unwahrscheinlich, weil der Versuch, die Hypercholesterinämie durch cholesterinfreie Kost zu beeinflussen, fehlschlägt (THANNHAUSER).

Auf Grund ihrer familiären Häufung ist die essentielle Hypercholesterinämie mit Sicherheit als eine genetisch bedingte Stoffwechselanomalie aufzufassen. In der Literatur sind viele Stammbäume mitgeteilt, die dies erkennen lassen (54). WILKINSON und seine Mitarbeiter (55) sind der Ansicht, daß die Übertragung der Stoffwechselstörung als inkomplette Dominante erfolgt. Die Krankheit befallt beide Geschlechter gleichmäßig.

Bei einer großen Zahl von Patienten bleibt die essentielle Hypercholesterinämie ohne sichtbare klinische Folgen, d. h. auf das Blut beschränkt und wird entweder zufällig oder im Verlauf der Untersuchung einer Sippe entdeckt (forme fruste). Bei einer Reihe von Patienten führt die Krankheit aber zu klinisch faßbaren Symptomen, die alle als Folge einer Xanthombildung aufzufassen sind. Die Xanthome treten oft schon im jugendlichen Alter auf, daher die irreführende alte Bezeichnung juvenile Xanthome. Auch im Symptomenkreis der Schüller-Christianschen Krankheit gibt es juvenile Xanthome, die allerdings normocholesterinämisch sind (S. 679).

Durch den hohen Spiegel des Cholesterins im Plasma kommt es zu vermehrtem Einstrom von Cholesterin in bestimmte Zelltypen mesenchymaler Herkunft. Diese Zellen sind nur begrenzt in der Lage, das einmal aufgenommene Cholesterin wieder abzugeben und dadurch gezwungen, die Substanz zu speichern. Als Folge dieser Speicherung entsteht eine typische vacuolare Veränderung der Zellstruktur, die gewöhnlich als Schaumzelle oder Xanthomzelle bezeichnet wird. Anhäufungen solcher Xanthomzellen bilden sogenannte Xanthome, die vor allem in der Haut und unter der Intima der großen Gefäße beobachtet werden (Abb. 13+).

Die Xanthome der Haut kommen in zwei Formen vor, als tuberosa und als plana. Die Indurektionsstellen der tuberosen Xanthome, die einzeln oder in Gruppen vorkommen und einen Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu fünf und mehr Centimetern aufweisen, sind die Streckseiten der großen Extremitätengelenke, Ellbogen, Knie und Ferse (Abb. 13+). Auch am Rücken, an Händen (Abb. 135, 136) und

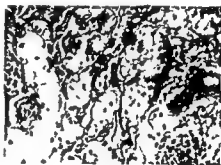


Abb. 13+
Xanthomzellen

Sekundäre Hypercholesterinämien

Vermehrungen des Serumcholesterins werden bei einer ganzen Zahl von Krankheiten beobachtet. In den meisten dieser Fälle sind allerdings neben dem Cholesterin gleichzeitig Phosphorlipide und Neutralfette vermehrt. Dabei ist das Serum dann in der Regel trüb, oft sogar milchig, die Hypercholesterinämie ist ein Teil der allgemeinen Lipämie. Von Bedeutung für den Cholesterinstoffwechsel sind diese Verhältnisse nur insofern, als in den meisten klinischen Laboratorien von Fetten und Lipiden ausschließlich Cholesterin bestimmt wird und die Ergebnisse nicht selten zu sehr in Hinsicht auf das Cholesterin betrachtet werden. Ein besonders deutliches Beispiel dafür bieten die Lipämien bei schlecht eingestelltem Diabetes und bei Lipoidnephrose.

Eine isolierte Vermehrung des Serumcholesterins kommt bei der Hypothyreose vor, aber auch hier findet man häufig gleichzeitig eine Hyperphosphatidämie und gelegentlich eine Vermehrung des Neutralfettes (57). Hyperthyreosen zeigen das umgekehrte Verhalten.

Bei Krankheiten der Leber und der Gallenwege kennt man bereits seit langer Zeit den von THANNHAUSER beschriebenen Estersturz des Cholesterins, d. h. eine Verschiebung der Relation zwischen freiem und verestertem Cholesterin im Serum zugunsten der freien Substanz. Bei langdauernden Hepatopathien werden unregelmäßige Veränderungen des Plasmacholesterins beobachtet, bei denen in kurzen Zeitspannen Vermehrungen und Verminderungen abwechseln können (59). Bei den Verschlüssen handelt es sich dagegen meist um deutliche, oft fortlaufend zunehmende Vermehrungen. Final wird bei den Parenchymschäden regelmäßig, bei den Verschlüssen häufig, eine Verminderung beobachtet. Dieses Verhalten des Cholesterins bei Leberkrankheiten ist erklärlich, wenn man berücksichtigt, daß die Leber sowohl als Ort der Bildung als auch der Ausscheidung des Plasmacholesterins in Frage kommt und weiterhin, daß die Resorption des Cholesterins aus dem Darm von der Anwesenheit gallensaurer Salze abhängig ist. Meist sind bei Leberkrankheiten auch die Phosphatide im Plasma vermehrt, Neutralfettvermehrungen treten daneben zurück, auch ist das Plasma, wegen seines hohen Gehaltes an Phosphatiden, trotz hohem Gesamtlipidgehalt nicht getrübt.

Von besonderem Interesse ist die sogenannte xanthomatöse biliäre Lebercirrhose (pericholangiolitische biliäre Cirrhose mit tuberosen und planen Xanthomen). Dies ist ein Syndrom, bei dem es durch entzündliche Prozesse zum Verschwinden der kleinsten interlobularen Gallenwege kommt. Eine Neubildung der Gallekapillaren findet nicht statt, und es entsteht eine biliäre Cirrhose. Ihr klinisches Merkmal ist die außergewöhnlich starke Vermehrung des Cholesterins und der Phosphorlipide in einem völlig klaren Plasma. Cholesterinwerte um 1500 mg % und ebenso hohe Phosphorlipidwerte sind im Beginn der Krankheit die Regel. Die klinischen Symptome der bislang nur bei Frauen oder Mädchen beobachteten Krankheit sind langdauernder, nur ausnahmsweise remittierender, juckender Ikterus und Xanthome an all den für die familiäre Hypercholesterinämie beschriebenen typischen Hautstellen. Die üblichen Leberfunktionsproben fallen meist nicht pathologisch aus. Der Juckreiz geht dem Ikterus voraus. Die Prognose wird durch die biliäre Cirrhose bedingt. Artiger Ablagerungen in den Gallenwegen darstellend. Auch MacMAHON und THANNHAUSER (58) kann es aber heute als gesichert gelten, daß eine

(S 672) wenn auch die späteren Stadien beider Krankheiten einander ähnlich sind. Die wahrscheinliche Rolle der Hypercholesterinämie in der Pathogenese der Arteriosklerose ist auf Seite 671 bis 676 ausführlicher besprochen.

Die Diagnose der familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose geschieht durch Abgrenzung der Hypercholesterinämie von den symptomatischen Formen (S 670). Die Differentialdiagnose des Herzinfarkts infolge Hypercholesterinämie ist beim Jugendlichen einfach, bei älteren Personen kann sie dagegen Schwierigkeiten bereiten, da im Alter der Cholesterinspiegel an sich oft erhöht ist und auch von Normalen die Grenze von 250 mg% gelegentlich überschritten wird. In vielen Fällen ist deshalb zur eindeutigen Klärung der Frage eine Untersuchung der Verwandtschaft des Patienten auf Hypercholesterinämie indiziert. Auch bei statistischen Untersuchungen über die Pathogenese von Coronarkrankheiten müssen diese Verhältnisse berücksichtigt werden.

Bei der Therapie der Hypercholesterinämie sind die Nahrungsfette in Form von pflanzlichen Ölen vor allem Erdnuß- und Sonnenblumenöl zu geben, tierische Fette mit Ausnahme des ungehärteten Fischfettes sind zu meiden. Auch Margarine sollte auf Grund der bisher vorliegenden Erfahrungen vom Speisezettel gestrichen werden. Die Senkung der Cholesterinzufuhr ist zu empfehlen (Tab. 87). Zusätzlich können pflanzliche Sterine oder Präparate die besonders reich an ungesättigten Fettsäuren sein sollen gegeben werden.

Tabelle 87 Cholesteringehalt von Nahrungsmitteln (nach Angaben von Prinz (44) teilweise ergänzt). Die Tabelle zeigt, daß der Cholesteringehalt der tierischen Fette nicht höher ist als der des Fleisches, wenn der Caloriengehalt und nicht das Gewicht als Vergleichsbasis gewählt wird. In cholesterinarmen Diäten darf also tierisches Fett nicht durch Fleisch ersetzt werden.

Nahrungsmittel	mg Cholesterin pro 100 g Frischgewicht	mg Cholesterin pro 100 Cal
Vollmilch (3,7% Fett)	13,4	20
Magermilch	2,8	7
Sahne (35% Fett)	124,0	
Butter	214—276	34
Margarine*	186,0	
Eigelb	1560,0	
Vollei	452,0	27
Emmentaler Käse (45% Fett + T)	133,0	33
Schwein- und Rindfleisch (mager)	60—70	47
Lamm- und Kalbfleisch und Wild	75—85	53
Huhn	85—115	83
Tierische Fette	90—100	12
Tierischer Talg	105—125	14
Leber (je nach Tierart)	265—310	185
Niere (je nach Tierart)	300—400	
Kalbshirn	1810	160
Frische Seefische (außer Hering) Forelle und Lachs	55—80	76
Hering (je nach Fettgehalt)	75—100	55
Sprotten	170—230	
Fischrogen	350—405	291
Hummer	210	
Lebertran	570	63

* Der Cholesteringehalt der Margarine hängt davon ab, ob die Margarine aus tierischen oder pflanzlichen Fetten hergestellt wurde. Pflanzliche Fette sind cholesterinfrei.

und Lipoidfraktionen im veränderten Gewebe auch sind arteriosklerotische Gefäßschaden bei Krankheiten mit vermehrtem Fettgehalt des Plasmas häufig. In erster Linie wird bei diesen Fragen das Cholesterin erörtert, hauptsächlich auf Grund seiner einfachen Bestimmbarkeit und histologischen Nachweisbarkeit. Es gibt aber keinen sicheren Anhalt für die vorwiegende Bedeutung dieser Substanz.

Für die Genese einer Anhäufung von Fett und Lipoiden in Geweben sind drei Mechanismen möglich. Bezüglich des Cholesterins können sie nach THANNHAUSER folgendermaßen unterschieden werden:

1 Vermehrte *intracelluläre Cholesterinsynthese* mit pathologischer Cholesterinretention. Dieser Mechanismus wird in den Xanthomen der Schüller-Christianschen Krankheit beobachtet. Für die Gefäßwand (als Ätiologie der Arteriosklerose) kommt er mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in Frage, obwohl eine Cholesterinsynthese aus ^{14}C -Acetat in der Gefäßwand möglich ist (101-102).

2 *Infiltration von Cholesterin in die Zelle* hinein als Folge vermehrten Cholesteringehaltes des Plasmas. Für diese Infiltration durch die Zellen der Gefäßwand zu Xanthomzellen werden ist wie es der Modellfall der familiären Hypercholesterinämie zeigt, ein sehr hoher Plasmacholesterinspiegel Voraussetzung. Streng abzutrennen davon ist:

3 *Ausfällung von Cholesterin* aus seiner Lösung im Plasma infolge pathologischer Veränderungen der Gefäßwände. Diese Ausfällung kann auch bei normalem Cholesteringehalt der Körperflüssigkeiten zustande kommen, sie führt nicht wie die Infiltration zur Bildung von Xanthomzellen, sondern im wesentlichen zur Ablagerung von Cholesterin im Interstitium.

Die durch Infiltration entstandenen Xanthome (Atherome) der Arterien (bei essentieller Hypercholesterinämie oder bei Pflanzenfressern nach Cholesterinfütterung) liegen subendothelial in den obersten Schichten der Intima. Zunächst tritt keine Sklerose der Gefäßwand ein. Nur gelegentlich kommt es zur Degeneration, wobei sklerosierende Narben zurückbleiben, die dann auch tiefere Schichten der Gefäßwand erfassen können. Erst solche späten Veränderungen, die aber nicht die Regel sind, können unter Umständen von Arteriosklerose nicht unterschieden werden.

Im Bereich abgelaufener Entzündungen wird gelegentlich Ausfällung von Cholesterin beobachtet, wobei eine chemisch noch nicht definierbare Gewebsveränderung die Ursache für die Fällung sein dürfte. Auch die Cholesterinausfällung in der Wand sklerotischer Gefäße ist als Folge der Gewebsveränderung, nicht als deren Ursache anzusehen. (Auch zahlreiche Kreislaufphysiologische Argumente sprechen für eine primär physikalische Pathogenese der Arteriosklerose.) Eine Vermehrung des Plasmacholesterins ist keine notwendige Voraussetzung dieser Ausfällung, wie viele Fälle von Arteriosklerose mit normalem Plasmacholesterin zeigen. Sie kann aber als zusätzlicher Faktor, der die Ausfällungstendenz fördert, angesehen werden. Die Arteriosklerose bei der xanthombildenden Cholesterinkonzentrationen im Plasma nur selten beobachtet werden, ist demnach die Folge eines primären Gefäßschadens. Die Ablagerung von Cholesterin und anderen Lipoiden ist ein sekundärer Vorgang. Diese Ansicht wurde bereits von ASCHOFF (94) deutlich ausgesprochen und gilt heute noch.

Auch histologisch ist eine Unterscheidung bezüglich des Mechanismus der Cholesterinanhäufung dadurch möglich, daß im Fall der Hypercholesterinämie die Cholesterinvermehrung intracellulär ist, während sie bei primären Gefäßwandschäden in Form extracellulärer häufig kristallartiger Depots gefunden wird. Ist die Hyper

entzündliche Veränderung der kleinsten Gallenwege mit darauffolgender Atresie die Ursache für die Cirrhose darstellt. Der Anstieg des Cholesterins kann jedoch nicht ohne weiteres aus der damit verbundenen Gallenstase entsprechend den Mechanismen bei Verschlüssen der größeren Gallenwege erklärt werden. Der Gallenfluß wird nämlich bei der xanthomatösen biliären Cirrhose nie vollständig unterbrochen, ersichtlich aus der Anwesenheit von Urobilinogen und Urobilin im Stuhl und Harn. Trotzdem ist die Cholesterinkonzentration im Plasma wesentlich höher als bei komplettem Verschuß der größeren Gallenwege, wo sie nur selten 600 mg% übersteigt. Weiterhin entstehen die Xanthome bei der Krankheit zu einer Zeit, in der die Leberkrankheit noch nicht weit fortgeschritten ist. Es ist deshalb anzunehmen, daß die Hypercholesterinämie nicht nur durch einen Verschuß entsteht, sondern daß darüber hinaus die Leberzellen vermehrt Cholesterin produzieren, möglicherweise infolge der Reizwirkung der intralobulären Gallenstase. In einem Fall von THANNHAUSER kam es nach der Zerstörung der Leber durch eine Miliartuberkulose zum Abfall des Plasmacholesterins bis zur Norm.

Auch bei anderen Krankheitsbildern mit Veränderungen an den Cholangiolen wird das Syndrom aus Ikterus, Hypercholesterinämie, Hyperphosphatidämie und Xanthomen beobachtet. Congenitale Dysplasie der interlobulären Gallenwege, congenitale acholangische biliäre Cirrhose (60, 56), Arsenhepatitis (63) (aber nicht Virushepatitis), außerdem sehr seltene Fälle von postoperativem Gallenwegverschluss (61) und ein Fall von Pigmentcirrhose (62). Die pathologisch-anatomischen Folgen der Hypercholesterinämie sind die gleichen wie bei der essentiellen Form, auch therapeutisch gelten die gleichen Überlegungen.

Plasmalipide, Atheromatose und Arteriosklerose

Im folgenden wird nicht die gesamte Pathogenese von Gefäßatheromen und Arteriosklerose besprochen, sondern nur die Rolle, welche die Plasmalipide dabei spielen.

Klinische und experimentell-pathologische Beobachtungen sprechen dafür, daß zwischen einer Vermehrung des Cholesterins im Plasma und der Ausbildung von Intimaatheromen in den Arterien Zusammenhänge bestehen. Bei der essentiellen, familiären Hypercholesterinämischen Xanthomatose sind Atherome (Xanthome) der großen Arterien und der Coronarien sowie Herzinfarkt im jugendlichen Alter häufig (THANNHAUSER). Beim Kaninchen kann durch Fütterung von Cholesterin und Olivenöl eine schwere Atheromatose der Arterien erzeugt werden (KUNITSCHIKOW (93)). Diese und andere Beobachtungen werden oft verallgemeinernd dahingehend ausgelegt, daß

Lokalisation von den Atheromen, arteriosklerotischer Gefäße verschieden

Die Zusammenhänge zwischen einer Vermehrung der Fette und Lipide des Plasmas und der Entwicklung der Arteriosklerose sind schwerer zu erforschen. Eine experimentelle Arteriosklerose ist für menschliche Essenz nicht und man ist für die Grundlagen wiesen GOFMAN (96) hat auf zwischen der Coronarsklerose (nicht der Arteriosklerose im allgemeinen) und Abweichungen in der Zusammensetzung der Plasmalipoproteine Zusammenhänge bestehen (S. 462). Die Analyse arteriosklerotischer Aorten ergibt eine Vermehrung aller Fett

und Lipoidfraktionen im veränderten Gewebe, auch sind arteriosklerotische Gefäßschäden bei Krankheiten mit vermehrtem Fettgehalt des Plasmas häufig. In erster Linie wird bei diesen Fragen das Cholesterin erörtert, hauptsächlich auf Grund seiner einfachen Bestimmbarkeit und histologischen Nachweisbarkeit. Es gibt aber keinen sicheren Anhalt für die vorwiegende Bedeutung dieser Substanz.

Für die Genese einer Anhäufung von Fett und Lipoiden in Geweben sind drei Mechanismen möglich. Bezüglich des Cholesterins können sie nach THIANNHAUSER folgendermaßen unterschieden werden:

1. Vermehrte *intracelluläre Cholesterinsynthese* mit pathologischer Cholesterinretention. Dieser Mechanismus wird in den Xanthomen der Schüller-Christianschen Krankheit beobachtet, für die Gefäßwand (als Ätiologie der Arteriosklerose) kommt er mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in Frage, obwohl eine Cholesterinsynthese aus ^{14}C -Acetat in der Gefäßwand möglich ist (101, 102).

2. *Infiltration von Cholesterin in die Zelle hinein* als Folge vermehrten Cholesteringehaltes des Plasmas. Für diese Infiltration durch die Zellen der Gefäßwand zu Xanthomzellen werden, ist, wie es der Modellfall der familiären Hypercholesterinämie zeigt, ein sehr hoher Plasmacholesterinspiegel Voraussetzung. Streng abzutrennen davon ist:

3. *Ausfällung von Cholesterin* aus seiner Lösung im Plasma infolge pathologischer Veränderungen der Gefäßwände. Diese Ausfällung kann auch bei normalem Cholesteringehalt der Körperflüssigkeiten zustande kommen, sie führt nicht, wie die Infiltration, zur Bildung von Xanthomzellen, sondern im wesentlichen zur Ablagerung von Cholesterin im Interstitium.

Die durch *Infiltration* entstandenen *Xanthome* (Atherome) der Arterien (bei essentieller Hypercholesterinämie oder bei Pflanzenfressern nach Cholesterinfütterung) liegen subendothelial in den obersten Schichten der Intima. Zunächst tritt keine Sklerose der Gefäßwand ein. Nur gelegentlich kommt es zur Degeneration, wobei sklerosierende Narben zurückbleiben, die dann auch tiefere Schichten der Gefäßwand erfassen können. Erst solche späten Veränderungen, die aber nicht die Regel sind, können unter Umständen von Arteriosklerose nicht unterschieden werden.

Im Bereich abgelaufener Entzündungen wird gelegentlich *Ausfällung von Cholesterin* beobachtet, wobei eine chemisch noch nicht definierbare Gewebsveränderung die Ursache für die Fällung sein dürfte. Auch die Cholesterinausfällung in der Wand sklerotischer Gefäße ist als Folge der Gewebsveränderung, nicht als deren Ursache, anzusehen. (Auch zahlreiche kreislaufphysiologische Argumente sprechen für eine primär physikalische Pathogenese der Arteriosklerose.) Eine Vermehrung des Plasmacholesterins ist keine notwendige Voraussetzung dieser Ausfällung, wie viele Fälle von Arteriosklerose mit normalem Plasmacholesterin zeigen, sie kann aber als zusätzlicher Faktor, der die Ausfällungstendenz fordert, angesehen werden. Die Arteriosklerose, bei der xanthombildende Cholesterinkonzentrationen im Plasma nur selten beobachtet werden, ist demnach die Folge eines primären Gefäßschadens. Die Ablagerung von Cholesterin und anderen Lipoiden ist ein sekundärer Vorgang. Diese Ansicht wurde bereits von ASCHOFF (94) deutlich ausgesprochen und gilt heute noch.

Es besteht also eine Unterscheidung bezüglich des Mechanismus der Cho-

tzündliche Veränderung der kleinsten Gallenwege mit darauffolgender Atresie die Ursache für die Cirrhose darstellt. Der Anstieg des Cholesterins kann jedoch nicht ohne weiteres aus der damit verbundenen Gallenstase, entsprechend den Mechanismen bei Verschlüssen der größeren Gallenwege, erklärt werden. Der Gallenfluß wird auch bei der xanthomatösen biliären Cirrhose nie vollständig unterbrochen, ersichtlich aus der Anwesenheit von Urobilino-gen und Urobilin im Stuhl und Harn. Trotzdem ist die Cholesterinkonzentration im Plasma wesentlich höher als bei komplettem Verschuß der größeren Gallenwege, wo sie nur selten 600 mg% übersteigt. Weiterhin entstehen die Xanthome bei der Krankheit zu einer Zeit, in der die Leberkrankheit noch nicht weit fortgeschritten ist. Es ist deshalb anzunehmen, daß die Hypercholesterinämie nicht nur durch einen Verschuß entsteht, sondern daß darüber hinaus die Leberzellen vermehrt Cholesterin produzieren, möglicherweise infolge der Steirwirkung der intralobulären Gallenstase. In einem Fall von THANNHALSER kam es nach der Zerstörung der Leber durch eine Miliartuberkulose zum Abfall des Plasma-cholesterins bis zur Norm.

Auch bei anderen Krankheitsbildern mit Veränderungen an den Cholangiolen wird das Syndrom aus Ikterus, Hypercholesterinämie, Hyperphosphatidämie und Xanthomen beobachtet. Congenitale Dysplasie der interlobulären Gallenwege, congenitale cholangische biliäre Cirrhose (60-56), Arsenhepatitis (63) (aber nicht Virushepatitis) außerdem sehr seltene Fälle von postoperativem Gallenwegverschuß (61) und ein Fall von Pigmentcirrhose (62). Die pathologisch-anatomischen Folgen der Hypercholesterinämie sind die gleichen wie bei der essentiellen Form; auch therapeutisch gelten die gleichen Überlegungen.

Plasmalipide, Atheromatose und Arteriosklerose

Im folgenden wird nicht die gesamte Pathogenese von Gefäßatheromen und Arteriosklerose besprochen, sondern nur die Rolle, welche die Plasmalipide dabei spielen.

Klinische und experimentell-pathologische Beobachtungen sprechen dafür, daß zwischen einer Vermehrung des Cholesterins im Plasma und der Ausbildung von Intimaatheromen in den Arterien Zusammenhänge bestehen. Bei der essentiellen familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose sind Atherome (Xanthome) der großen Arterien und der Coronarien sowie Herzinfarkt im jugendlichen Alter häufig (THANNHALSER). Beim Kaninchen kann durch Fütterung von Cholesterin und Olivenöl eine schwere Atheromatose der Arterien erzeugt werden (WITSCHKOW (93)). Diese und andere Beobachtungen werden oft verallgemeinernd dahingehend ausgelegt, daß

Lokalisation von den Atheromen arteriosklerotischer Gefäße verschieden

Die Zusammenhänge zwischen einer Vermehrung der Fette und Lipide des Plasmas und der Entwicklung der Arteriosklerose sind schwerer zu erforschen. Eine experimentelle Arteriosklerose, die der menschlichen Krankheit entspricht, gibt es nicht und man ist für die grundlegenden Überlegungen auf klinische Befunde angewiesen. GORMAN (96) hat auf Grund statistischer Untersuchungen angegeben, daß



Abb 139 Entwicklung der arteriosklerotischen Läsion

a) Noch verhältnismäßig diffuse Verfettung der Intima. Die Elastica interna ist jedoch stark befallen und als mit dem Fettfarbstoff dargestellter schwarzer Strich zu erkennen. Die Fett

gesichert, jedoch schon wahrscheinlicher als in Abb 138

b) Arteriosklerotische Läsion. Die Lage in den tieferen Schichten der verdickten Intima ist deutlich zu erkennen. Auch hier ist die Intima fast fettfrei.



(Die Abb 137a, 138 und 139 stammen aus dem Material des Pathologischen Instituts der Universität München, Herr Dozent Dr. B. STAMPEL hat die Aufnahmen gemacht und die Abbildungsunterschriften durchgesehen. Abb 137b stammt aus dem Pathologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät, für ihre Überlassung bin ich Herrn Dr. DÄHNE zu Dank verpflichtet.)

Der Lipoidgehalt normaler Aorten weist, bei beginnend, einen kontinuierlichen Anstieg der Neutralfette, des Cholesterins und des Sphingolipids, wenn die Veränderungen in der älteren Hälfte der beobachteten Patienten einer beginnenden Arteriosklerose entsprechen sollten, bleibt doch der Anstieg zwischen

Tabelle ■ Cholesterin und Lipoidgehalt normaler Aorten des Menschen (nach SCHRETLER (22))
Angabe in Prozenten des Feuchtgewichtes

Lebensalter	Gesamt cholesterin	Phosphor lipide	Icethin	Neutralfett
2	0,152	0,270	0,138	0,298
12	0,241	0,432	0,162	0,338
25	0,264	0,522	0,136	0,542
34	0,235	0,522	0,162	0,493
54	0,265	0,517	0,132	0,738
62	0,370	0,464	0,160	0,751

entzündliche Veränderung der kleinsten Gallenwege mit darauffolgender Atresie die Ursache für die Cirrhose darstellt. Der Anstieg des Cholesterins kann jedoch nicht ohne weiteres aus der damit verbundenen Gallenstase, entsprechend den Mechanismen bei Verschlüssen der größeren Gallenwege, erklärt werden. Der Gallenfluß wird nämlich bei der xanthomatösen biliären Cirrhose nie vollständig unterbrochen, ersichtlich aus der Anwesenheit von Urobilinogen und Urobilin im Stuhl und Harn. Trotzdem ist die Cholesterinkonzentration im Plasma wesentlich höher als bei komplettem Verschuß der größeren Gallenwege, wo sie nur selten 600 mg% übersteigt. Weiterhin entstehen die Xanthome bei der Krankheit zu einer Zeit, in der die Leberkrankheit noch nicht weit fortgeschritten ist. Es ist deshalb anzunehmen, daß die Hypercholesterinämie nicht nur durch einen Verschuß entsteht, sondern daß darüber hinaus die Leberzellen vermehrt Cholesterin produzieren, möglicherweise infolge der Reizwirkung der intralobulären Gallenstase. In einem Fall von THANNHUSER kam es nach der Zerstörung der Leber durch eine Miliartuberkulose zum Abfall des Plasmacholesterins bis zur Norm.

Auch bei anderen Krankheitsbildern mit Veränderungen an den Cholangiolen wird das Syndrom aus Ikterus, Hypercholesterinämie, Hyperphosphatidämie und Xanthomen beobachtet: Congenitale Dysplasie der interlobulären Gallenwege, congenitale acholangische biliäre Cirrhose (60, 56), Arsenhepatitis (63) (aber nicht Virushepatitis), außerdem sehr seltene Fälle von postoperativem Gallenwegverschluss (61) und ein Fall von Pigmentcirrhose (62). Die pathologisch anatomischen Folgen der Hypercholesterinämie sind die gleichen wie bei der essentiellen Form, auch therapeutisch gelten die gleichen Überlegungen.

Plasmalipide, Atheromatose und Arteriosklerose

Im folgenden wird nicht die gesamte Pathogenese von Gefäßatheromen und Arteriosklerose besprochen, sondern nur die Rolle, welche die Plasmalipide dabei spielen.

Klinische und experimentell pathologische Beobachtungen sprechen dafür, daß zwischen einer Vermehrung des Cholesterins im Plasma und der Ausbildung von Intimaatheromen in den Arterien Zusammenhänge bestehen. Bei der essentiellen familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose sind Atherome (Xanthome) der großen Arterien und der Coronarien sowie Herzinfarkt im jugendlichen Alter häufig (THANNHUSER). Beim Kaninchen kann durch Fütterung von Cholesterin und Olivenöl eine schwere Atheromatose der Arterien erzeugt werden (ARITSCHKOW (93)). Diese und andere Beobachtungen werden oft verallgemeinernd dahingehend ausgelegt, daß auch zwischen Arteriosklerose und Hypercholesterinämie eine causale Beziehung gesucht sei. Dies ist nicht der Fall, denn die Intimaatherome bei den erwähnten hypercholesterinämischen Zuständen sind sowohl histologisch als auch bezüglich ihrer Lokalisation von den Atheromen arteriosklerotischer Gefäße verschieden.

Die Zusammenhänge zwischen einer Vermehrung der Fette und Lipide des Plasmas und der Entwicklung der Arteriosklerose sind schwerer zu erforschen. Eine experimentelle Arteriosklerose, die der menschlichen Krankheit entsprechen sollte, ist nicht und man ist für die grundlegenden Zusammenhänge zwischen Arteriosklerose und Hypercholesterinämie noch nicht aufgeklärt. GORMAN (96) hat auf Grund stat

ter Coronarsklerosen unvermindert hoch. Diese Beobachtung bedeutet, daß jenseits des 55. Lebensjahres entweder das gleichzeitige Vorkommen von Coronarsklerose und normalem Cholesterinspiegel seltener wird oder daß die Wahrscheinlichkeit der Kombination eines erhöhten Cholesterinspiegels mit Coronarsklerose mit dem Alter zunimmt. Beide Alternativen sprechen gegen eine prinzipielle *etiologische Bedeutung* des Plasmacholesterins für die Arteriosklerose. Gut vereinbar sind sie dagegen mit der Hypothese, daß der Cholesterinvermehrung eine zusätzliche Bedeutung in der Pathogenese zukommen kann, die um so größer ist, je geringer der primäre Abnutzungschaden ist.

Zu den ausführlichen Untersuchungen über das Plasmacholesterin fehlen hinreichende Parallelbefunde über Phosphorlipide und Neutralfette. Dagegen sind die Lipoidaggregate, wie sie in der Ultrazentrifuge erhalten werden, besser untersucht. So wird das Auftreten pathologischer Lipoproteine mit dem Zustandekommen der Arteriosklerose in Zusammenhang gebracht. Hier sind vor allem Arbeiten von Goran (96) zu nennen, der auf Grund von Analysen mittels der Ultrazentrifuge die Vermehrung sogenannter Lipoproteine (S. 624) der S_1 -Klassen 10–20 und 20–100 als Grundlage der Arterioskleroseentwicklung ansieht. Das Wesen der Arteriosklerose ist nach den Theorien dieses Arbeitskreises in Störungen des Lipoidtransportes zu erblicken, durch welche die Umwandlung großer, lockerer Lipoidweißaggregate hoher S_1 -Klassen in die eigentlichen Lipoproteine nicht zustande kommt. Die

des Heparins (S. 596) werden die Gofmanschen leichten Lipoproteine in normale Lipoproteine niederer S_1 -Klassen verwandelt. Diesen Ergebnissen entsprechend wird Heparin zur Therapie der Arteriosklerose empfohlen; die Ergebnisse dieser Therapie werden aber verschieden beurteilt.

Über die Zusammenhänge zwischen Lipidstoffwechsel und Arteriosklerose ist folgendes zusammenfassend festzustellen: Bei Arteriosklerose ist der Gehalt der Gefäßwand an Fetten und Lipiden vermehrt, der Gehalt des Plasmas an Fetten, Lipiden und Lipoproteinen ist häufig, aber keinesfalls regelmäßig, ebenfalls erhöht. Die Veränderungen im Plasma werden von einigen Autoren als Ausdruck einer zur

Vergleichs-
Alterungs-
falschen den

Lipiden jede Rolle bei der Entstehung und vor allem beim Fortschreiten atheromatöser Veränderungen in der Gefäßwand abzusprechen. Zwar stellen die Abnutzungsprozesse der Gefäßwand die primäre Läsion der Arteriosklerose dar, doch kann der Umfang der Ausfällung von Lipiden in dieser Läsion durch die Lipoidkonzentration im Plasma beeinflusst werden. Dadurch wird die Lipoidkonzentration im Plasma zu einem Faktor, der (bei der Arteriosklerose) die Stärke der Lipoidablagerung im primären Gefäßwandschaden beeinflusst. Diese Betrachtung des Zusammenwirkens von Gefäßwandschaden und Hypercholesterinämie bei Arteriosklerose, bei der ein Gefäßwandschaden die unabdingbare Voraussetzung darstellt und die Hypercholesterinämie die Rolle eines gelegentlich entbehrlichen zusätzlichen Faktors besitzt, erklärt, warum die Erscheinungen und der Verlauf der arteriosklerotischen Krankheiten anders und vielfältiger sind als bei der essentiellen familiären Hypercholesterinämie, bei der die Vermehrung des Cholesterins im Plasma die alleinige Ursache der pathologischen Gefäßveränderungen darstellt.

ntzündliche Veränderung der kleinsten Gallenwege mit darauffolgender Atresie die Ursache für die Cirrhose darstellt. Der Anstieg des Cholesterins kann jedoch nicht ohne weiteres aus der damit verbundenen Gallenstase entsprechend den Mechanismen bei Verschlüssen der größeren Gallenwege erklärt werden. Der Gallenfluß wird nämlich bei der xanthomatösen biliären Cirrhose nie vollständig unterbrochen, ersichtlich aus der Anwesenheit von Urobilinogen und Urobilin im Stuhl und Harn. Trotzdem ist die Cholesterinkonzentration im Plasma wesentlich höher als bei komplettem Verschuß der größeren Gallenwege, wo sie nur selten 600 mg% übersteigt. Weiterhin entstehen die Xanthome bei der Krankheit zu einer Zeit, in der die Leberkrankheit noch nicht weit fortgeschritten ist. Es ist deshalb anzunehmen, daß die Hypercholesterinämie nicht nur durch einen Verschuß entsteht, sondern daß darüber hinaus die Leberzellen vermehrt Cholesterin produzieren, möglicherweise infolge der Reizwirkung der intralobulären Gallestase. In einem Fall von THANNHAUSER kam es nach der Zerstörung der Leber durch eine Miliartuberkulose zum Abfall des Plasmacholesterins bis zur Norm.

Auch bei anderen Krankheitsbildern mit Veränderungen an den Cholangiolen wird das Syndrom aus Ikterus, Hypercholesterinämie, Hyperphosphatidämie und Xanthomen beobachtet. Congenitale Dysplasie der interlobulären Gallenwege, congenitale acholangische biliäre Cirrhose (60, 56), Arsenhepatitis (63) (aber nicht Virushepatitis), außerdem sehr seltene Fälle von postoperativem Gallenwegverschuß (61) und ein Fall von Pigmenteirrhose (62). Die pathologisch-anatomischen Folgen der Hypercholesterinämie sind die gleichen wie bei der essentiellen Form; auch therapeutisch gelten die gleichen Überlegungen.

Plasmalipide, Atheromatose und Arteriosklerose

Im folgenden wird nicht die gesamte Pathogenese von Gefäßatheromen und Arteriosklerose besprochen, sondern nur die Rolle, welche die Plasmalipide dabei spielen.

Klinische und experimentell-pathologische Beobachtungen sprechen dafür, daß zwischen einer Vermehrung des Cholesterins im Plasma und der Ausbildung von Intimaatheromen in den Arterien Zusammenhänge bestehen. Bei der essentiellen, familiären hypercholesterinämischen Xanthomatose sind Atherome (Xanthome) der großen Arterien und der Coronarien sowie Herzinfarkt im jugendlichen Alter häufig (THANNHAUSER). Beim Kaninchen kann durch Fütterung von Cholesterin und Olivenöl eine schwere Atheromatose der Arterien erzeugt werden (AMITSCHKOW (93)). Diese und andere Beobachtungen werden oft verallgemeinernd dahingehend ausgelegt, daß auch zwischen Arteriosklerose und Hypercholesterinämie eine causale Beziehung gesichert sei. Dies ist nicht der Fall, denn die Intimaatherome bei den erwähnten hypercholesterinämischen Zuständen sind sowohl histologisch als auch bezüglich ihrer Lokalisation von den Atheromen arteriosklerotischer Gefäße verschieden.

Die Zusammenhänge zwischen einer Vermehrung der Fette und Lipide des Plasmas und der Entwicklung der Arteriosklerose sind schwerer zu erforschen. Eine experimentelle Arteriosklerose, die der menschlichen Krankheit entspricht, gibt es nicht, und man ist für die grundlegenden Überlegungen auf klinische Befunde angewiesen. GOFMAN (96) hat auf Grund statistischer Untersuchungen angegeben, daß

ter Coronarsklerosen unvermindert hoch. Diese Beobachtung bedeutet, daß jenseits des 55. Lebensjahres entweder das gleichzeitige Vorkommen von Coronarsklerose und normalem Cholesterinspiegel seltener wird oder daß die Wahrscheinlichkeit der Kombination eines erhöhten Cholesterinspiegels mit Coronarsklerose mit dem Alter zunimmt. Beide Alternativen sprechen gegen eine prinzipielle ätiologische Bedeutung des Plasmacholesterins für die Arteriosklerose. Gut vereinbar sind sie dagegen mit der Hypothese, daß der Cholesterinvermehrung eine zusätzliche Bedeutung in der Pathogenese zukommen kann, die um so größer ist, je geringer der primäre Abnutzungsschaden ist.

Zu den ausführlichen Untersuchungen über das Plasmacholesterin fehlen hinreichende Parallelbefunde über Phosphorlipide und Neutralfette. Dagegen sind die Lipoidaggregate, wie sie in der Ultrazentrifuge erhalten werden, besser untersucht. So wird das Auftreten „pathologischer Lipoproteine“ mit dem Zustandekommen der Arteriosklerose in Zusammenhang gebracht. Hier sind vor allem Arbeiten von GOFMAN (96) zu nennen, der auf Grund von Analysen mittels der Ultrazentrifuge die Vermehrung sogenannter Lipoproteine (S. 624) der S_r -Klassen 10–20 und 20–100 als Grundlage der Arterioskleroseentwicklung ansieht. Das Wesen der Arteriosklerose ist nach den Theorien dieses Arbeitskreises in Störungen des Lipoidtransportes zu erblicken, durch welche die Umwandlung großer, lockerer Lipoidweißaggregate hoher S_r -Klassen in die eigentlichen Lipoproteine nicht zustande kommt. Die Gofmanschen Befunde sind noch Gegenstand der Diskussion und nicht als erwiesen zu betrachten. Auch beim Normalen werden die von GOFMAN angeschuldigten leichten „Lipoproteine“ der hohen S_r -Klassen gefunden. Durch die plasmaklärende Wirkung des Heparins (S. 596) werden die Gofmanschen leichten Lipoproteine in normale Lipoproteine niedriger S_r -Klassen verwandelt. Diesen Ergebnissen entsprechend wird Heparin zur Therapie der Arteriosklerose empfohlen, die Ergebnisse dieser Therapie werden aber verschieden beurteilt.

Über die Zusammenhänge zwischen Lipoidstoffwechsel und Arteriosklerose ist folgendes zusammenfassend festzustellen. Bei Arteriosklerose ist der Gehalt der Gefäßwand an Fetten und Lipiden vermehrt, der Gehalt des Plasmas an Fetten, Lipiden und Lipoproteinen ist häufig, aber keinesfalls regelmäßig ebenfalls erhöht. Die Veränderungen im Plasma werden von einigen Autoren als Ausdruck einer zur Arteriosklerose führenden Stoffwechselstörung angesehen. Auf Grund von Vergleichsuntersuchungen mit Normalen betrachtet man sie richtiger als Folge des Alterungsprozesses unter dem Einfluß mitteleuropäischer Ernährung. Es wäre falsch, den Lipiden jede Rolle bei der Entstehung und vor allem beim Fortschreiten atheromatöser Veränderungen in der Gefäßwand abzusprechen. Zwar stellen die Abnutzungsprozesse der Gefäßwand die primäre Läsion der Arteriosklerose dar, doch kann der Umfang der Ausfällung von Lipiden in dieser Läsion durch die Lipidkonzentration im Plasma beeinflusst werden. Dadurch wird die Lipidkonzentration im Plasma zu einem Faktor, der (bei der Arteriosklerose) die Stärke der Lipidablagerung im primären Gefäßwandschaden beeinflusst. Diese Betrachtung des Zusammenwirkens von Gefäßwandschaden und Hypercholesterinämie bei Arteriosklerose, bei der ein Gefäßwandschaden die unabdingbare Voraussetzung darstellt und die Hypercholesterinämie die Rolle eines gelegentlich entbehrlichen zusätzlichen Faktors besitzt, erklärt warum die Erscheinungen und der Verlauf der arteriosklerotischen Krankheiten anders und bei der die logischen Gefäßveränderungen darstellt.

cholesterinarme das **Primäre** so finden sich xanthomatose Atheromatosen der Intima (im wesentlichen aus Schaumzellen bestehend) ist der Gefäßwandschaden primär so enthalten die arteriosklerotischen lipoidhaltigen Atherome nur wenig Schaumzellen und viel extracelluläres Lipoid



a



b

Abt. 13"

a) **Ausgebildete arteriosklerotische Läsion aus einem menschlichen Gefäß (Iorta)** (Fett-Elastin-Färbung). Unmittelbar über der Elastica interna liegt eine aus Fetten, Lipoiden und Kalk bestehende Masse, welche die Intima von der Media abhebt. Die Intima ist verdickt und enthält elastische Fasern. Am linken Bildrand ist die Lage der Läsion zwischen Intima und Media besonders deutlich zu erkennen.

b) **Arteriosklerotische Läsion aus der Iorta einer Ziege** (H.E.-Färbung). Die Läsion ist mit der bei der menschlichen Arteriosklerose beobachteten weitgehend identisch, enthält jedoch überhaupt kein Cholesterin. Dies ist ein Hinweis auf die sekundäre Natur der Ablagerungsvorgänge bei der Arteriosklerose.



a



b

Abt. 138

Reizers Bleistift-Fett- und Lipoid-einlagerung in die Gefäßwand (Sudan III-Färbung nach R. Weiss). Die dunklen nadelförmigen Kristalle in der Media sind Artefakte (Ausfällung von Sudanrot).

a) Diffuse Fettinfiltration der Intima teils in Form einer feinstropfigen Verfettung ganzer Gewebsschichten teils mehr in Form größerer Fetttropfen, außerdem verfettete Fibrozyten. Die Media ist fettfrei.

b) Diffuse Fettinfiltration der Intima. Der größere Teil des Fettes ist in den innersten Schichten der Intima in Makrophagen gespeichert. Makrophagenverfettung.

Die pathogenetische Bedeutung dieser Bilder ist nicht gesichert, vor allem ist nicht bekannt, ob sie primär arteriosklerotische Läsionen darstellen.

ter Coronarsklerosen unvermindert hoch. Diese Beobachtung bedeutet, daß jenseits des 55. Lebensjahres entweder das gleichzeitige Vorkommen von Coronarsklerose und normalem Cholesterinspiegel seltener wird oder daß die Wahrscheinlichkeit der Kombination eines erhöhten Cholesterinspiegels mit Coronarsklerose mit dem Alter zunimmt. Beide Alternativen sprechen gegen eine prinzipielle ätiologische Bedeutung des Plasmacholesterins für die Arteriosklerose. Gut vereinbar sind sie dagegen mit der Hypothese, daß der Cholesterinvermehrung eine zusätzliche Bedeutung in der Pathogenese zukommen kann, die um so größer ist, je geringer der primäre Abnutzungsschaden ist.

Zu den ausführlichen Untersuchungen über das Plasmacholesterin fehlen hinreichende Parallelbefunde über Phosphorlipide und Neutralfette. Dagegen sind die Lipoidaggregate, wie sie in der Ultrazentrifuge erhalten werden, besser untersucht. So wird das Auftreten „pathologischer Lipoproteine“ mit dem Zustandekommen der Arteriosklerose in Zusammenhang gebracht. Hier sind vor allem Arbeiten von GORMAN (96) zu nennen, der auf Grund von Analysen mittels der Ultrazentrifuge die Vermehrung sogenannter Lipoproteine (S. 624) der S_f -Klassen 10—20 und 20—100 als Grundlage der Arterioskleroseentwicklung ansieht. Das Wesen der Arteriosklerose ist nach den Theorien dieses Arbeitskreises in Störungen des Lipoidtransportes zu erblicken, durch welche die Umwandlung großer, lockerer Lipoidweißaggregate hoher S_f -Klassen in die eigentlichen Lipoproteine nicht zustande kommt. Die Gormanschen Befunde sind noch Gegenstand der Diskussion und nicht als erwiesen zu betrachten. Auch beim Normalen werden die von GORMAN angeschuldigten leichten „Lipoproteine“ der hohen S_f -Klassen gefunden. Durch die plasmaktivierende Wirkung des Heparins (S. 596) werden die Gormanschen leichten Lipoproteine in normale Lipoproteine niedriger S_f -Klassen verwandelt. Diesen Ergebnissen entsprechend wird Heparin zur Therapie der Arteriosklerose empfohlen, die Ergebnisse dieser Therapie werden aber verschieden beurteilt.

Über die Zusammenhänge zwischen Lipidstoffwechsel und Arteriosklerose ist folgendes zusammenfassend festzustellen. Bei Arteriosklerose ist der Gehalt der Gefäßwand an Fetten und Lipoiden vermehrt, der Gehalt des Plasmas an Fetten, Lipoiden und Lipoproteinen ist häufig, aber keinesfalls regelmäßig, ebenfalls erhöht. Die Veränderungen im Plasma werden von einigen Autoren als Ausdruck einer zur Arteriosklerose führenden Stoffwechselstörung angesehen. Auf Grund von Vergleichsuntersuchungen mit Normalen betrachtet man sie richtiger als Folge des Alterungsprozesses unter dem Einfluß mitteleuropäischer Ernährung. Es wäre falsch, den Lipoiden jede Rolle bei der Entstehung und vor allem beim Fortschreiten atheromatöser Veränderungen in der Gefäßwand abzusprechen. Zwar stellen die Abnutzungsprozesse der Gefäßwand die primäre Läsion der Arteriosklerose dar, doch kann der Umfang der Ausfällung von Lipoiden in dieser Läsion durch die Lipoidkonzentration im Plasma beeinflußt werden. Dadurch wird die Lipoidkonzentration im Plasma zu

amie die Rolle eines gelegentlich entbehrlichen zusalmmen faktor ... , warum die Erscheinungen und der Verlauf der arteriosklerotischen Krankheiten anders und vielfältiger sind als bei der essentiellen familiären Hypercholesterinämie, bei der die Vermehrung des Cholesterins im Plasma die alleinige Ursache der pathologischen Gefäßveränderungen darstellt.

dem 2 und 31 Lebensjahr bestehen, so daß angenommen werden muß daß eine Fettanheftung im Gefäßgewebe eine zwangsläufige Folge des Lebensablaufes ist. Ein Vergleich von Gefäßen mit Arteriosklerose mit den normalen Aorten ergibt eine über das altersentsprechende Maß hinausgehende Vermehrung aller Fraktionen außer Kephalin. Dabei ist Cholesterin stärker als die Phosphorlipide vermehrt. In arteriosklerotischen Aorten ist deshalb der Anteil des Cholesterins an den Gesamtlipiden größer als in normalen Aorten. Das Umgekehrte gilt für die Phosphorlipide, während der Anteil des Neutralfettes an den Gesamtlipiden ziemlich unverändert ist (22).

Die Aufnahme von Cholesterin in die Gefäßwand geht langsam vor sich (93). Nach Injektion von Blut, welches ^{14}C markiertes Cholesterin enthält, dauert es 70 Stunden, bis die Aortenwand die Hälfte der Plasmakonzentration an ^{14}C enthält, während Leber und Milz dazu nur 4—6 Stunden, Herz und Darm 20—24 Stunden benötigen. Bezüglich der Phosphorlipide und des Neutralfettes liegen noch keine entsprechenden Befunde vor. Immerhin zeigen diese Versuche, daß zwischen Plasma und Gefäßwand Lipide ausgetauscht werden können. Eine Durchtränkung der Gefäßwand vom Plasma aus kommt also vor. Das Argument, daß diese Durchtränkung nicht die alleinige Ursache der Fettvermehrung in der Gefäßwand sein kann, weil die Relation zwischen den einzelnen Lipidfraktionen im Serum und in der Gefäßwand nicht die gleiche ist, ist nicht stichhaltig. Die extracelluläre Flüssigkeit besitzt nicht die gleiche Zusammensetzung wie das Blutplasma, vor allem bezüglich der überaus wichtigen lösungsvermittelnden Eiweiße. Demnach handelt es sich an der Grenzfläche zwischen Plasma und extracellulärer Flüssigkeit der Gefäßwand um die Grenzfläche eines zweiphasigen Systems. Lipide, die aus irgendwelchen Gründen in die Gefäßwand eindringen, müssen dort nicht notwendigerweise ebenso wie im Plasma löslich sein. Die Beobachtung, daß gerade die schwerer wasserlöslichen Lipide, nämlich Cholesterin, Sphingomyelin und Neutralfett, sich in der Gefäßwand ansammeln, während die gut wasserlöslichen Glycerinlipide sich nicht anheften, spricht für diese Erklärung und macht die Annahme irgendwelcher selektiver Leistungen der Gefäßwand, seien diese stoffwechselartiger Natur oder die Permeabilität betreffend, unnötig.

Von vielen Autoren wird eine Veränderung der Serumlipide als Ursache der Arteriosklerose gewertet. Diese Ansicht beruht auf der Beobachtung, daß bei etwa 50% aller Patienten mit Arteriosklerose ein Serumcholesterin über 250 mg%, bei 70% Werte über 220 mg% gefunden werden. Vergleicht man allerdings diese Befunde mit dem normalen Altersverlauf des Serumcholesterinspiegels (S. 661), so fällt auf, daß auch bei Gesunden der Serumcholesterinspiegel im Alter die obere Grenze der Norm erreicht und häufig überschreitet. Die statistischen Zusammenhänge zwischen Cholesterinvermehrung im Plasma und Arteriosklerose sprechen also nicht für eine ursächliche Bedeutung der Hypercholesterinämie in der Genese der arteriosklerotischen Läsion, selbst wenn man berücksichtigt, daß ein Teil der „gesunden alten Personen“ Träger einer klinisch nicht faßbaren Arteriosklerose sein können. Die wichtigeren biochemischen und pathologischen Gründe dafür, daß die Arteriosklerose nicht die Folge der Hypercholesterinämie sein kann, wurden bereits erörtert. Es werde lediglich nachgetragen, daß auch klinische Argumente für die Differenzierung sprechen. Die Arteriosklerose kann verschiedene Gefäßgebiete einzeln oder gemeinsam befallen, während die Xanthome der Hypercholesterinämie ausschließlich im Coronarsystem und in den großen Gefäßen auftreten. Ein Vergleich der Häufigkeiten ausgeprägter Coronarsklerosen und erhöhter Cholesterinspiegel ergibt nur ungenaue Korrelationen. Während nämlich die Häufigkeit der Cholesterinvermehrung jenseits des 55. Lebensjahres wieder deutlich abnimmt, bleibt die Häufigkeit sehr ausgeprägt

- 4 Disseminierte normocholesterinämische Xanthome der Haut (THANNHAUSER)
- 5 Generalisierte Form
- 6 Kombinationen der Formen 1 bis 5 (vor allem eine Kombination von 1 und 4 ist häufig)

Zu anderen Lipoidspeicherkrankheiten, wie die Gauchersche Krankheit und die Niemann Picksche Krankheit, zeigt die Schuller Christiansche gewisse Unterschiede insofern, als bei den Sphingolipoidosen die Anhäufung von Sphingosinlipoiden in den Reticulumzellen eines der wesentlichsten Merkmale der *gesamten Krankheit* darstellt während bei der Schuller Christianschen Krankheit nur in einer *bestimmten Phase* Cholesterin gespeichert wird

Während für die Sphingolipoidosen eine hereditär konstitutionelle Abartigkeit des Zellstoffwechsels wohl als Ursache der Lipoidspeicherung anzusehen ist, ist die Ätiologie der Schuller Christianschen Krankheit noch ungeklärt. Ebenso ungeklärt ist es aus welchem Anlaß die Xanthomzellen des dritten Stadiums der Krankheit entstehen. Eine Infiltration von Cholesterin in die Reticulumzellen findet bei einem normalen Cholesterinspiegel nicht statt. Das *xanthomatose Stadium* ist deshalb als *Störung des cellularen Cholesterinstoffwechsels* der Reticulumzellen, hervorgerufen durch eine bestimmte krankhafte Veränderung dieser Zellen, anzusehen. Wahrscheinlich handelt es sich um einen Rückfall in die Potenzen der embryonalen Reticulumzellen die zu sehr starker Cholesterinsynthese befähigt sind (THANNHAUSER). Von manchen Autoren wird die Schuller Christiansche Krankheit nicht als Speicherkrankheit im eigentlichen Sinne gewertet da die cholesterinspeichernde Zelle durch eine entzündliche Reaktion entstehe, während die Herkunft beispielsweise der Gaucherzelle metabolischer Natur sei. Diese Gegenüberstellung ist nicht berechtigt, denn der Unterschied der Xanthomzelle bei Schuller Christian und der Gaucherzelle besteht nur darin daß die *primäre Ursache* der Speicherung eine andere ist, entzündlich granulomatöse Zellveränderung im ersten, hereditär konstitutionelle im zweiten Fall, der direkte *Anlaß der Speicherung* ist der gleiche. Entgleisung des Stoffwechsels (S. 638, siehe auch S. 366). Vom Blickpunkt der Speicherung aus gesehen besteht also kein prinzipieller Unterschied in der *Pathogenese* zwischen dem xanthomatosen Stadium der Schuller Christianschen und der Gaucherschen Krankheit.

Die *klinisch häufigste Form* der Schuller Christianschen Krankheit ist die klassische Trias, bestehend aus Knochendefekten, Exophthalmus und Diabetes insipidus, gelegentlich mit Xanthomen und petechienartigen Läsionen der Haut. Die oligosymptomatischen und monosymptomatischen Formen sind mit Ausnahme isolierter Knochengranulome, seltener. Alle Altersgruppen sind betroffen, am häufigsten jedoch das Kleinkindesalter. Auf das Kleinkindesalter beschränkt ist die generalisierte Form bei der neben den genannten Organen auch noch Hirn, Pleura, Pericard, Leber, Milz und Lymphknoten befallen sein können. Ein familiäres Auftreten der Krankheit wird nicht beobachtet, farbige Rassen werden nicht befallen.

Die *Knochenveränderungen* verlaufen meist schmerzfrei. Spontanfrakturen kommen vor. Besonders häufig sind Läsionen des Schädelknochens, die allerdings meist gleichzeitig auch von der Dura ausgehen. Tumorsymptome (Herdepilepsien) werden dabei beobachtet. Bemerkenswert ist der häufige Sitz kleiner Granulome an den Wurzelspitzen der Zähne, so daß frühzeitiger Zahnausfall der erste Hinweis auf die Krankheit werden kann. Röntgenologisch sind die osteolytischen Läsionen deutlich abgegrenzt, wie ausgestanzt, als typisch wird der „Landkartenschädel“ bezeichnet, doch

Schüller Christiansche Krankheit

Während bei den bisher beschriebenen Krankheitsbildern eine Vermehrung des Plasmacholesterins beobachtet wird und vermutlich pathogenetische Bedeutung hat, ist bei der Schüller Christianschen Krankheit das Plasmacholesterin stets normal (53). Die Krankheit, die als eine proliferative Reaktion des reticulohistocytären Systems auf unbekannte Reize angesehen werden muß, führt bei typischem Verlauf nach einem *proliferativen* Stadium mit Anhaufungen von Reticulumzellen und Eosinophilen über ein *granulomatoses* Stadium durch die intracelluläre Ansammlung von Cholesterin (Tab. 89) zum dritten *xanthomatösen* Stadium (64). Dieses Stadium zeigt

Tabelle 89 Cholesteringehalt des Granulomgewebes bei Schüller Christianscher Krankheit
Angabe in Prozenten des Trockengewichtes

	Freies Cholesterin		Cholesterinester	
	normal	Fall	normal	Fall
Xanthom der Dura (106)	< 0.2	3.2	< 0.1	13.3
Lymphknoten (10")	0.6	0.7	0.3	11.9
Knochengranulom (108) (histologisch typisches Schüller Christian Granulom)		2.11		12.3
Knochengranulom des gleichen Falles (histologisch ruhsta- dium) (108)		0.14		0.02

reichlich Xanthomzellen (Schaumzellen) aber kein extracelluläres Cholesterin. Auch das xanthomatöse Stadium bleibt nicht bestehen, sondern wird durch ein *fibrotisches Endstadium* zuletzt ersetzt (bindegewebige Heilung). Es muß allerdings nicht zur Ausbildung aller Phasen kommen; es gibt Verlaufsformen wie das Letterer-Siwe-Syndrom, bei denen ein tödliches Ende die Ausbildung späterer Phasen verhindert, und es gibt Verlaufsformen, bei denen die Cholesterinxanthome sehr lang bestehen bleiben und unter Umständen tödliche sekundäre Komplikationen hervorrufen können. In der Regel sind mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen, aber auch monosymptomatische Formen an Haut oder Knochen sind nicht selten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß früher verschiedene Teilsyndrome der Schüller Christianschen Krankheit als eigene Krankheiten angesehen wurden. Noch heute gibt eine Vielzahl von synonymen Krankheitsbezeichnungen (eosinophiles xanthomatoses Granulom, essentielle Xanthomatose vom normocholesterinämischen Typ, Lipoidgranulom, eosinophiles Granulom), davon Zeugnis vor allem den Bemühungen von FARBER (65) sowie THANNHAUSER, ist es zu verdanken, daß die Zusammengehörigkeit folgender Krankheitsbilder festgestellt ist:

1. Symptomtrias von HAND-SCHÜLLER und CHRISTIAN bestehend aus Knochendefekten, Lyophthalmus und Diabetes insipidus
2. Syndrom von PUSEY und JOHNSON bestehend aus disseminierten Xanthomen der Haut mit Diabetes insipidus und Lungenfibrose
3. Seltene Lipoidgranulome des Skelettes (FRASER) und eosinophile (xanthomatöse) Granulome des Skelettes (LICHTENSTEIN und JAFFE)

Christianschen Krankheit sind hier aber Nekrosen und Einschmelzungen sowie extracellular liegendes Cholesterin die Regel (120). Es ist deshalb möglich, daß in diesen Fällen das in den Schaumzellen gespeicherte Cholesterin extracellularer Herkunft ist, d. h. aus den Cholesterinablagerungen in entzündlich verändertem Gewebe durch die Reticulumzelle resorbiert wird. Andererseits werden Schaumzellen in entzündetem Gewebe nicht nur im Bereich von Nekrosen angetroffen, so daß auch eine enzymatische Störung der Mesenchymzellen als Ursache in Frage kommt.

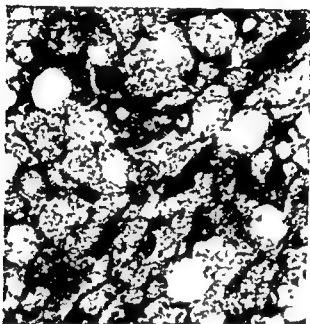


Abb. 140 Histologisches Bild eines Xantholipoms des Nieren mit typischen Xanthomellen. Die Größe der Vacuolen reicht von den Grenzen der Erkennbarkeit bis zur Größe einer ganzen Zelle. (Aus der Sammlung von Prof. W. Haeck.)

Stoffwechsel der Steroidhormone

Nach Gabe von ACTH nimmt der Cholesteringehalt von Nebennieren ab (68) so daß Cholesterin als Ausgangssubstanz für die Synthese der Steroidhormone schon seit langem diskutiert wird.

Einer Reihe von Forschergruppen, vor allem aber dem Arbeitskreis um PINCUS,

frischer Nebennieren mit Blut oder Blutersatz, denen der vermutete Cholesterinmangel gesetzt war, und Analyse des Perfusates auf die Reaktionsprodukte angewendet.

Zunächst konnte die ältere Beobachtung von Vogt (70) bestätigt werden, daß die synthetische Kapazität der Nebenniere ganz außerordentlich ist und die pro Minute secretierte Hormonmenge den Hormongehalt der ganzen Drüse übersteigen kann. Weiter ergaben diese Versuche, daß fast alle aus der Nebenniere isolierten Steroide auch im Blut der Nebennierenvene vorkommen können, wenn auch in sehr unterschiedlichen Konzentrationen. Meist überwiegen 17 Hydroxycorticosteron und Corticosteron. So fanden PINCUS und ROVANOFF (71) daß in der Nebennierenvene des Menschen *in vivo* die genannten Substanzen 87% der Corticoide ausmachen.

Schüller Christiansche Krankheit

Während bei den bisher beschriebenen Krankheitsbildern eine Vermehrung des Plasmacholesterins beobachtet wird und vermutlich pathogenetische Bedeutung hat, ist bei der Schüller Christianschen Krankheit das Plasmacholesterin stets normal (53). Die Krankheit, die als eine proliferative Reaktion des reticulohistocytären Systems auf unbekannte Reize angesehen werden muß, führt bei typischem Verlauf nach einem proliferativen Stadium mit Anhäufungen von Reticulumzellen und Eosinophilen über ein *granulomatoses* Stadium durch die intracelluläre Ansammlung von Cholesterin (Tab. 89) zum dritten *xanthomatösen* Stadium (64). Dieses Stadium zeigt

Tabelle 89 · Cholesteringehalt des Granulomgewebes bei Schüller Christianscher Krankheit
Angabe in Prozenten des Trockengewichtes

	Freies Cholesterin		Cholesterinester	
	normal	Fall	normal	Fall
Xanthom der Dura (106)	< 0.2	3.2	< 0.1	15.3
Lymphknoten (10")	0.6	0.7	0.3	11.9
Knochengranulom (108) (histologisch typisches Schüller Christian Granulom)		2.31		12.3
Knochengranulom des gleichen Falles (histologisch Frühsta- dium) (108)		0.14		0.09

reichlich Xanthomzellen (Schaumzellen) aber kein extracelluläres Cholesterin. Auch das xanthomatöse Stadium bleibt nicht bestehen, sondern wird durch ein *fibrotisches Endstadium* zuletzt ersetzt (bindegewebige Heilung). Es muß allerdings nicht zur Ausbildung aller Phasen kommen; es gibt Verlaufsformen wie das Letterer-Siwe-Syndrom, bei denen ein tödliches Ende die Ausbildung späterer Phasen verhindert, und es gibt Verlaufsformen, bei denen die Cholesterinxanthome sehr lang bestehenbleiben und unter Umständen tödliche sekundäre Komplikationen hervorrufen können. In der Regel sind mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen, aber auch monosymptomatische Formen an Haut oder Knochen sind nicht selten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß früher verschiedene Teilsyndrome der Schüller Christianschen Krankheit als eigene Krankheiten angesehen wurden. Noch heute gibt eine Vielzahl von synonymen Krankheitsbezeichnungen (eosinophiles xanthomatoses Granulom, essentielle Xanthomatose vom normocholesterinämischen Typ, Lipoidgranulom, eosinophiles Granulom); davon Zeugnis vor allem den Bemühungen von FRASER (65) sowie THANNHAUSER, ist es zu verdanken, daß die Zusammengehörigkeit folgender Krankheitsbilder festgestellt ist:

1. Symptomtrias von HAND, SCHÜLLER und CHRISTIAN, bestehend aus Knochendefekten, Exophthalmus und Diabetes insipidus
2. Syndrom von PLECK und JOHNSTON, bestehend aus disseminierten Xanthomen der Haut mit Diabetes insipidus und Lungenfibrose
3. Solitäre Lipoidgranulome des Skelettes (FRASER) und eosinophile (xanthomatöse) Granulome des Skelettes (LICHTENSTEIN und JAFFEE)

Schüller Christiansche Krankheit

Während bei den bisher beschriebenen Krankheitsbildern eine Vermehrung des Plasmacholesterins beobachtet wird und vermutlich pathogenetische Bedeutung hat, ist bei der Schüller Christianschen Krankheit das Plasmacholesterin stets normal (53). Die Krankheit, die als eine proliferative Reaktion des reticulohistocytären Systems auf unbekannte Reize angesehen werden muß, führt bei typischem Verlauf nach einem proliferativen Stadium mit Anhäufungen von Reticulumzellen und Eosinophilen über ein granulomatoses Stadium durch die intracelluläre Ansammlung von Cholesterin (Tab. 89) zum dritten xanthomatösen Stadium (64). Dieses Stadium zeigt

Tabelle 89. Cholesteringehalt des Granulomgewebes bei Schüller Christianscher Krankheit. Angabe in Prozenten des Trockengewichtes

	Freies Cholesterin		Cholesterinester	
	normal	Fall	normal	Fall
Xanthom der Dura (106)	< 0.2	3.2	< 0.1	15.3
Lymphknoten (10")	0.6	0 "	0.3	11.9
Knochengranulom (108) (histologisch: typisches Schüller Christian Granulom)		2.31		12.3
Knochengranulom des gleichen Falles (histologisch: Frühsta- dium) (108)		0.16		0.09

reichlich Xanthomzellen (Schaumzellen) aber kein extracelluläres Cholesterin. Auch das xanthomatöse Stadium bleibt nicht bestehen, sondern wird durch ein fibrotisches Endstadium zuletzt ersetzt (bindegewebige Heilung). Es muß allerdings nicht zur Ausbildung aller Phasen kommen; es gibt Verlaufsformen wie das Letterer-Siwe-Syndrom, bei denen ein tödliches Ende die Ausbildung späterer Phasen verhindert, und es gibt Verlaufsformen, bei denen die Cholesterinxanthome sehr lang bestehenbleiben und unter Umständen tödliche sekundäre Komplikationen hervorrufen können. In der Regel sind mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen, aber auch monosymptomatische Formen an Haut oder Knochen sind nicht selten. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß früher verschiedene Teilsyndrome der Schüller Christianschen Krankheit als eigene Krankheiten angesehen wurden. Noch heute gibt eine Vielzahl von synonymen Krankheitsbezeichnungen (eosinophiles xanthomatoses Granulom, essentielle Xanthomatose vom normocholesterinämischen Typ, Lipoidgranulom, eosinophiles Granulom); davon Zeugnis vor allem den Bemühungen von FARBER (65) sowie THANNHAUSER, ist es zu verdanken, daß die Zusammengehörigkeit folgender Krankheitsbilder festgestellt ist:

1. Symptomtrias von HAND-SCHÜLLER und CHRISTIAN bestehend aus Knochendefekten, Exophthalmus und Diabetes insipidus
2. Syndrom von PISER und JOHNSTON bestehend aus disseminierten Xanthomen der Haut mit Diabetes insipidus und Lungenfibrose
3. Solitare Lipoidgranulome des Skelettes (FRASER) und eosinophile (xanthomatöse) Granulome des Skelettes (LICHTENSTEIN und JAFFE)

ke
be

mus femininus vor. Hier kommt es durch eine Eigentümlichkeit des Stoffwechsels der hyperplastischen Nebennierenrinde zu einer Unterbrechung der Synthese der 17 Oxy corticoide auf der Stufe des 17 Oxyprogesteron, unter gleichzeitigem Abbau dieser Substanz zu 17 Ketosteroiden, die androgen sind. Dies erklärt die virilisierende Wirkung der Nebennierenhyperplasie und die vermehrte Ausscheidung von 17 Ketosteroiden und pregnandiolähnlichen Substanzen im Harn. In manchen Fällen ist die Bildung der eigentlichen Corticoide verringert, kenntlich daran, daß bei Belastung durch Infekte die Symptome der Addisonkrise auftreten können. ACTH führt zu weiter vermehrter Ausscheidung der 17 Ketosteroide und pregnandiolähnlichen Substanzen, nicht aber zu der normalen Vermehrung der Corticoidausscheidung. Hemmung der endogenen ACTH Bildung führt dagegen zu Verminderung der 17 Ketosteroidausscheidung und Rückbildung der Folgen der Androgenvermehrung, so daß die Gabe von Cortison heute die Behandlungsmethode der Wahl darstellt (86). Zu Störungen des Steroidhormonabbaues kommt es bei der Lebercirrhose, vielleicht auch bei anderen chronischen Krankheiten der Leber. Frühzeitig beobachtet man die Ausbildung von heterosexuellen Merkmalen und Spider Hamangiomen (87). Sehr wichtig ist der Befund hoher Aldosteronausscheidungen im Harn von Lebercirrhosekranken (SCHWIEGK und Mitarbeiter (88)), der für mangelhaften Abbau dieses Corticoides spricht. Eine Vermehrung des Aldosteronspiegels erklärt vielleicht die Neigung Leberkranker zu Wasserretention und Hypokaliämie.

Von den C_{19} Steroiden im Harn stammen beim Mann mehr als die Hälfte, bei der Frau die gesamte Menge aus der Nebennierenrinde. Diese Steroide sind wahrscheinlich Abbauprodukte der 17 Hydroxycorticoide. Unter dem Einfluß des gonadotropen Hormons bildet auch der Hoden C_{19} Steroide, und zwar die Keimdrüsenhormone Testosteron und Androstendion. Der Abbau des secernierten Testosterons und Androstendions geht vornehmlich zum Androsteron (Androstanolon) und dem damit AB cis isomeren Androcholanolon. Der Ort der Umwandlung ist in erster Linie die Leber. Die Ausscheidung geschieht zum Teil durch den Harn, wo die C_{19} Steroide die vorwiegend als Ester vorliegen, als sogenannte 17 Ketosteroide bestimmt werden können, ein größerer Teil wird durch die Galle in den Darm ausgeschieden. Die Natur dieser Ausscheidungsprodukte ist noch unbekannt, ein Abbau des Grundskelettes scheint nicht stattzufinden (78).

Die physiologisch aktiven Oestrogene sind β Oestradiol (auch γ Oestradiol genannt) Oestron und Oestriol. α Oestradiol ist inaktiv. Etwa 10% der Oestrogene werden durch den Harn ausgeschieden. Der Verbleib des Restes ist ungeklärt.

Stoffwechsel des Vitamins D

Der Stoffwechsel des Vitamins D darf großes Interesse beanspruchen, seitdem WINDORFER (79) gezeigt hat, daß bei einer faecalen Ergosterinausscheidung von nur 10% der zugeführten Dosis nach kurzer Zeit im Körper ebenfalls nur 10% gefunden werden können, 80% also rasch inaktiviert werden. Die daraus resultierende Frage nach der Verteilung des Vitamins im Körper ist durch CALICKSHANK und seine Mitarbeiter (80) weiterbearbeitet worden. Nach Zufuhr massiver Dosen von Ergocalciferol an rachitische Ratten konnten ebenfalls nur etwa 20% wiedergefunden werden.

ist er weder sehr häufig noch diagnostisch eindeutig. Auch an anderen Stellen des Skelettes ist röntgenologisch keine eindeutige Unterscheidung von anderen Knochenkrankheiten mit osteolytischen Läsionen möglich.

Der *Diabetes insipidus* entsteht in der Regel durch den Druck von Duraxanthomen auf den Hypothalamus oder auf die Hypophyse mit Atrophie des Stieles. Auch in der Hypophyse werden Xanthomzellen gefunden.

Der *Exophthalmus* ist die Folge der Ausfüllung der Orbita mit Granulomgewebe aus dem Knochen der Schädelbasis. Meist sind die linke und die rechte Seite in verschiedenem Maße betroffen, gefährliche Komplikationen drohen der Cornea durch die Protrusio bulbi und dem Sehnerv durch direkten Druck des Granuloms.

Die *Hautxanthome* (*Xanthoma disseminata*) kommen in mehreren Variationen vor. In ihrer ausgeprägten Form sind sie meist nur stecknadelkopfgroß. Tumore Formen werden beobachtet. Anscheinend konfluierende Effloreszenzen können durch Dehnung der Haut getrennt werden. Die Farbe reicht von Gelb über Chamois bis Tiefdunkelbraun. Meist kommen die Xanthome in Haufen oder Reihen vor; sie bevorzugen Achsel, Hals und Ellenbeuge; außerdem werden sie am Augenlid beobachtet. Auch die Schleimhäute können befallen sein (Mund und Luftwege). Die Schleimhautxanthome zeigen eine gewisse Heilungstendenz; allerdings bleiben meist feine Narben zurück. Die *juvenilen Xanthome* (*Naevoxanthoendotheliome*) sind solitäre Läsionen ohne besondere Prädilektionsstellen. Sie treten im ersten Lebensjahr auf; nur selten sind andere Organe als die Haut gleichzeitig betroffen. Spontane Rückbildung ist die Regel. Gelegentlich erreichen die Veränderungen in der Haut nicht das Xanthomstadium und es entstehen petechienartige Läsionen, deren Histologie der proliferativen Phase der Schüller Christianschen Krankheit mit Blutung in das umgebende Bindegewebe einer Kapillare entspricht.

Allgemeinsymptome sind eine geringe Anämie; vorübergehende Leucocytosen, febrile Episoden und endokrine Störungen, hervorgerufen durch die Beeinträchtigung der Hypophyse. Auch eine hypothalamische Fettsucht wird gelegentlich beobachtet.

Die *Therapie* besteht in Röntgenbestrahlung der Knochenläsionen (66); auch ein Versuch mit Lost ist angezeigt (67). Cortison ergibt vorübergehende Besserung.

Die *akute generalisierte Form* des Kleinkindesalters verläuft meist unter dem Bild eines Infektes. Häufig führt der Befall der Lunge zu Cyanose und Versagen des rechten Ventrikels. Bei der Raschheit des Verlaufes entstehen keine Duragranulome, dagegen kann das Gehirn befallen sein. Auf der Haut überwiegen die petechienartigen Läsionen. Diffuser Befall des reticulohistocytären Systems wird beobachtet. Während die Lymphknoten regelmäßig vergrößert sind, werden Hepato- und Splenomegalie nicht immer gefunden.

Die *Prognose* der monosymptomatischen und oligosymptomatischen Formen ist gut, soweit nicht durch intercurrierende Infekte oder Druck von Xanthomen auf vitale Organe im Schädel bedrohliche Zustände entstehen. Die Prognose der akuten Form ist absolut infaust.

Bei einigen anderen *chronisch entzündlichen* oder *neoplastischen Krankheiten* (chronische Cholecystitis, Salpingitis, Osteomyelitis, fibrose Dysplasie, primär chronische Arthritis, Cholesterinpneumonie, entzündliches Xanthom der Brust, intestinale Lipodystrophie, Xantholipom, xanthomatozes Lymphangiom, epitheliale Tumoren mit Xanthomzellenbildung, Hodgkinsche Krankheit) kann es ebenfalls zur Bildung von *cholesterinreichen Xanthomen* kommen (Abb. 140). Im Gegensatz zur Schüller

Die *Resorption* von Digitoxin aus dem Darm nach oraler Zufuhr ist vollständig und zwar vermutlich bereits nach drei Stunden. Eine Verminderung der Wirksamkeit durch Spaltung des Glykosids im Magen tritt nur in unwesentlichem Grade ein. Auch Nahrungsaufnahme oder das Vorliegen einer Herzdekomensation haben keinen Einfluß auf die Resorption von Digitoxin, so daß die orale und die parenterale Zufuhr gleich wirksam sind. Dies steht in scharfem Gegensatz zu anderen Digitaliskörpern (z. B. Strophanthin), deren orale Wirksamkeit weit hinter der parenteralen zurückbleiben kann. Die Gründe für die geringere orale Wirksamkeit solcher Drogen sind noch weitgehend ungeklärt.

Im Blut ist Digitoxin zum größten Teil an *Albumin* gebunden, und diese Bindung ist so fest, daß nach intravenöser Injektion beim Menschen zunächst etwa 50% des Digitoxins im Plasma zurückgehalten werden und erst im Verlauf der nächsten drei Stunden aus dem Plasma verschwinden (81). *Lanatosid C* dagegen wird nicht an Albumin gebunden und deshalb nahezu momentan vom Blut abgegeben. Der Unterschied in der Bindungsfähigkeit der beiden Digitaloide durch Plasma ist die Ursache für den rascheren Eintritt der vollen Wirkung von *Lanatosid C* bei dringender Digitalisierung.

Im Gegensatz zur allgemein üblichen Annahme besitzt der Herzmuskel keine besondere Affinität zu Digitoxin, sondern die Droge verteilt sich mit etwas unterschiedlicher Geschwindigkeit auf nahezu alle Körperzellen. Die Körperflüssigkeiten einschließlich Serum und Ödemflüssigkeiten halten dagegen keine nennenswerten Mengen Digitoxin zurück (81). Von besonderem Interesse sollte die Kenntnis der intracellulären Verteilung von Digitoxin sein. Bis heute ist diesbezüglich lediglich bekannt, daß Digitoxin bei Differentialzentrifugierung nicht in den corpuskulären Zellkern oder Mitochondrienfraktionen gefunden wird, sondern entweder im sogenannten Debris einer Fraktion, die aus anderen Zelltrümmern vor allem Membranen besteht (82), oder in der löslichen Fraktion, die beim Herzen (unter bestimmten Bedingungen) Aktin und Myosin enthält (83). Die elektrophoretische Verteilung der löslichen Eiweiße des Herzens wird durch Digitaliskontraktur nicht beeinflusst (Nowy (84)). Bei den meisten warmblütigen Versuchstieren verschwindet Digitoxin rasch aus dem Körper; bei physiologischen Dosen innerhalb vierundzwanzig Stunden. Etwa 10% des Digitoxins werden durch die Galle ausgeschieden, ebensoviel durch die Darmwand. GEILING sowie FISCHER und ihre Mitarbeiter (85) fanden darüber hinaus je nach Tierart 33—55% des zugeführten radioaktiven Digitoxins in Form

wie die Harnausscheidung unveränderten Digitoxins ansteigt, bei anderen ist ihr Ort noch unbekannt. Die Ausscheidung von Digitoxin durch den Harn beträgt bei allen bisher untersuchten warmblütigen Tieren (Ratte, Kaninchen, Katze, Hund) weniger als 10%.

Die Digitoxinbilanz der warmblütigen Tiere besteht demnach in groben Zügen aus je zehn Prozent hepatischer, intestinaler und renaler Ausscheidung unveränderter Substanz und aus 30—55% intestinaler Ausscheidung von Abbauprodukten der Substanz. Der Verbleib des Restes ist noch ungeklärt. Dagegen scheidet der Mensch im Verlauf von drei Wochen 40—50% einer zugeführten einmaligen Digitoxinosis durch die Nieren aus (täglich höchstens 5%) (Abb. 143). Eine Ausscheidung mit der Galle findet in meßbarem Ausmaß nicht statt, kann aber möglicherweise doch 10% be-

Aus markiertem Acetat entstehen in der Nebenniere Cholesterin und Steroidhormone, letztere mit etwas höherer Aktivität als Cholesterin. Wird markiertes Cholesterin der Perfusionsflüssigkeit zugesetzt, so entstehen daraus ebenfalls markierte Steroidhormone (72). Steroide mit α -ständigem C-3-Hydroxyl oder der Doppelbindung an anderer Stelle als C-5 kommen dagegen als Corticoidvorläufer nicht in Frage. Nachdem aus markiertem Cholesterin Pregnenolol entstehen kann, liegt der Gedanke nahe, ein cholesterinähnliches Pregnanderivat als Zwischenprodukt der Umwandlung Cholesterin \rightarrow Steroidhormone anzunehmen. Dieses Derivat ist das Pregnenolon. Tatsächlich führt Perfusion der Nebenniere mit Pregnenolon zu den Steroidhormonen. Als Zwischenprodukte dieser Reaktion konnten Progesteron und 17-Oxyprogesteron sicher gestellt werden. Die 17-Oxylierung kann auch ausfallen, dann entstehen Corticoide ohne eine OH-Gruppe an C-17, die nachträglich das heißt nach Oxylierung an C-21 nicht mehr an C-17 oxyliert werden können. Schematisch kann die Reaktion Acetat \rightarrow Corticoid also wie in Abbildung 141 dargestellt werden, wobei offenbleibt, ob Cholesterin im Haupt- oder Nebenschluß des Syntheseweges liegt.

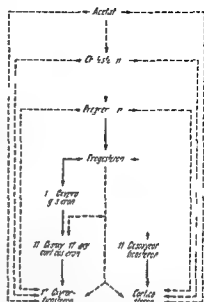
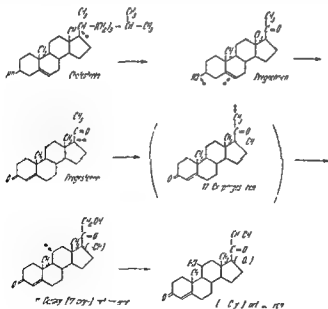


Abb. 141 Corticoidsynthese (modifiziert nach HECHTER und PINCUS (69) sowie STÄDLINGER (97)). Die sicher nachgewiesenen Synthesen sind durch — gekennzeichnet; die nachgewiesenen Einzelschritte durch —. Vermutlich ablaufende Synthesen sind durch - - - angegeben.



Aus markiertem Acetat entstehen in der Nebenniere Cholesterin und Steroidhormone, letztere mit etwas höherer Aktivität als Cholesterin. Wird markiertes Cholesterin der Perfusionsflussigkeit zugesetzt, so entstehen daraus ebenfalls markierte Steroidhormone (72). Steroide mit α -ständigem C-3-Hydroxyl oder der Doppelbindung an anderer Stelle als γ -6 kommen dagegen als Corticoidvorläufer nicht in Frage. Nachdem aus markiertem Cholesterin Pregnenadiol entstehen kann, liegt der Gedanke nahe, ein cholesterinähnliches Pregnanderivat als Zwischenprodukt der Umwandlung Cholesterin \rightarrow Steroidhormone anzusehen. Dieses Derivat ist das Pregnenolon. Tatsächlich führt Perfusion der Nebenniere mit Pregnenolon zu den Steroidhormonen. Als Zwischenprodukte dieser Reaktion konnten Progesteron und 17-Oxyprogesteron sicher gestellt werden. Die 17-Oxylierung kann auch ausfallen; dann entstehen Corticoide ohne eine OH-Gruppe an C-17, die nachträglich das heißt nach Oxylierung an C-21 nicht mehr an C-17 oxidiert werden können. Schematisch kann die Reaktion $\text{Acetat} \rightarrow \text{Corticoid}$ also wie in Abbildung 141 dargestellt werden, wo bei offenbleibt, ob Cholesterin im Haupt- oder Nebenschluß des Syntheseweges liegt.

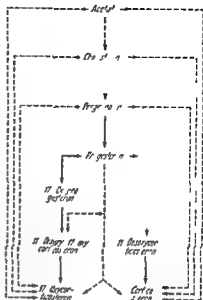
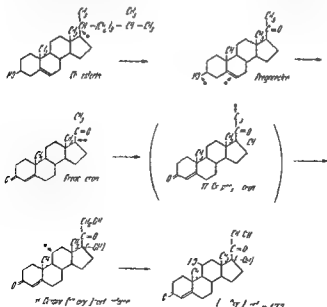


Abb. 141 Corticoidsynthese (modifiziert nach HECHTER und FIELDS (69) sowie STÄLDINGER (97)). Die sicher nachgewiesenen Synthesen sind durch — gekennzeichnet; die nachgewiesenen Längsschritte durch —. Vermutlich ablaufende Synthesen sind durch — angegeben.



Liebigs Ann Chem 530 (1937), 195 — 11 CHANNOY, H J, und MARRIAN, G F Biochem, J 20 (1926), 409, THANNHAUSER, S J, und FROMM, F Zschr physiol Chem 187 (1930), 173 — 12 DAUBEN, W G, und TAKEWURA, K H J Amer Chem Soc 75 (1953), 6302 CORNFORTH, J W, HUNTER G D, und POPJAK, G Arch Biochem 42 (1953), 482, Biochem J 54 (1953), 590, 597 — 13 LANGDON, R G, und BLOCH, K J Amer Chem Soc 74 (1952), 1869 — 14 TOMKINS, G M, SHEPARD, H, und CHAIKOFF, I L J Biol Chem 201 (1953), 137, 203 (1953), 781 — 15 BOYD, G S. Biochem J 55 (1953), 892 — 16 HELLMAN, L, ROSENFELD, R S, EIDINOFF, M L, FUKUSHIMA, D K, und GALLAGHER T F J Clin Invest 34 (1955), 48 — 17 ANKER, H S, und BLOCH, K J Biol Chem 175 (1949), 971 — 18 LANGE, W J Amer Oil Chem Soc 27 (1950), 414, OKEY, R J Amer Diet Ass 21 (1915), 341 — 19 BIRGAUD J Physiol, Paris, 45 (1953), 413 — 20 HERNANDEZ H H, PETERSON D W, CHAIKOFF I L, und DAUBEN, W G Proc Soc Exper Biol Med 83 (1953), 498, POLLAK, O J Circulation 7 (1953), 702 — 21 KEYS, A. J. Geront 7 (1952) 201 — 22

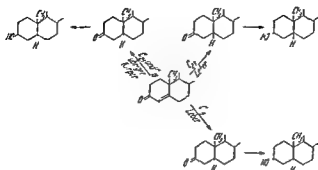
26 KEYS, /

Metabolism

LAK O J
BOLING L A, BALCH, H E, und COCHRANE G C J Clin Nutr 1 (1953), 224 — 29 GARDNER J A und GAINSBOROUGH, H Biochem J 22 (1928), 1048 — 30 HARDINGE, M G, und STARE, F J J Clin Nutr 2 (1954), 83 — 31 BEHER, W T, und ANTHONY, W L J Nutr 100 (1954), 519 — 32 ROY, L Ann Int Med 42 (1955), 329 — 33 PAGE, I H, und MENSCHICK, W J Biol Chem 97 (1932) 359 — 34 HELLMAN, L, ROSENFELD R S

HELLMAN, L und GALLAGHER
und WEBSTER T A Biochem J 85 (1941), 920, 87 (1943), 513 — 47 THANNHAUSER, S J, JENKE M und EYDERLEN, E Klin Wschr 5 (1926), 2340 — 48 FREDRICKSON D S Fed Proc 15 (1956), 255 — 49 THANNHAUSER, S J Personliche Mitteilung — 50 COOK, R P, POLGAR, N und THOMSON, R O Biochem J 47 (1950) 600 — 51 BLOCH, K, BERG, B N, und RITTENBERG, D J Biol Chem 149 (1943), 511 — 52 UNGAR, F, MILLER, A M, und DORFMAN, R I J Biol Chem 206 (1954), 597 — 53 THANNHAUSER, S J, und MACEYDANTZ, H Ann Int Med 11 (1938), 1662 — 54 ADLERSBERG, D Amer J Med 11 (1951), 600 — 55 WILKINSON, C F, HALL E Quart J Med 19 (1956), 101 — 56 ROY L Dtsch Zschr Inn Int Med 30 (1955), 101 — 57 PETERS, J P J

5 (1956), 101 — 57 PETERS, J P J
Chl
terc
3 (1956), 101 — 57 PETERS, J P J
63
Chl
653
Pro
19
71



Quantitative Angaben über das endgültige Schicksal der Hormone der Nebennierenrinde sind nur mangelhaft möglich. Auf Grund grober Bilanzen und der Beobachtungen nach Zufuhr von Steroidhormonen wird etwa die Hälfte aller Steroidhormone im Harn ausgeschieden, und zwar vorwiegend in inaktiver Form als Pregnan derivate und 17 Ketosteroide, größtenteils als Ester von Glucuronsäure oder Schwefelsäure. Die andere Hälfte der gebildeten Hormone wird, vermutlich über die Galle, in den Stuhl ausgeschieden, und zwar zum großen Teil in Form noch nicht identifizierter Substanzen (Abb 142).

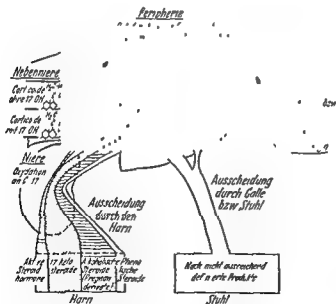


Abb 142 Herkunft und Ausscheidung der Steroidhormone (unter teilweiser Verwendung einer Darstellung von ZIMMERMAN (103)) Resynthesen sind in der Darstellung nicht berücksichtigt. Die Aufteilung der Flächen entspricht ungefähr der mengenmäßigen Verteilung der Ausscheidungsprodukte.

Liebigs Ann Chem 530 (1937) 195 — 11 CHANNON H J und MARRIAN G F Biochem J 20 (1926) 409 THANNHAUSER S J und FROMM F Zschr physiol Chem 187 (1930) 173 — 12 DAUBEN W G und TAKEWURA K H J Amer Chem Soc 75 (1953) 6309 CORNFORTH J W HUNTER G D und POPJAK G Arch Biochem 42 (1953) 489 Biochem J 54 (1953) 590 597 — 13 LANGDON R G und BLOCH K J Amer Chem Soc 74 (1952) 1869 — 14 TOMKINS C M S 1954 — 15 1954

Chem 111

16 Hz

T F

(1949)

Diet Ass 21 (1945) 341 — 19 BIRGAARD

11 M 1954

ANDERSON J T FIDANZA F KEYS M H und SWANN B Clin Chem 1 (1955) 34 — 26 KEYS A

Metabolism 3

LAK O J G

BOLING L A

NER J A und

und STARE F

J Nutr 62 (1

und MENSCHIC

EIDINOFF M FUKUSHIMA D BRUNSWIC A und GALLAGHER T F J Clin Invest 33

(1953) 573 — 35 LYNN N E jr STAPLES H und GURIN S J Amer Chem Soc 76

(1954) 4048 — 36 CHAIKOFF I M SIPERSTEIN M D und DAUBEN W G J Biol Chem

194 (1952) 413 — 37 BEST C H und RIDOLT J H J Physiol London 78 (1933) 415

— 38 LETTERER E In Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939—1946 O Band

S 76 Wiesbaden 1948 — 39 UHL H S M BROWN H H ZLATKIS A ZAL M VIERS

C R und ROY A J Am J C D 1954 — 40 BRONTE STEWART B

— 41 ROWLAND R S Anom

New York 1931 — 42 STAY

Gastroenterology in Druck —

ed 95 (1953) 107 — 43 PINL

A Scand J Clin Laborat Invest 4 (1952) 115 — 45 ROSENFELD R S FUKUSHIMA D

HELLMAN L und GALLAGHER T J Biol Chem 211 (1954) 301 — 46 ROSENHEIM O

und WEBSTER T A Biochem J 8, (1941) 920 37 (1943) 513 — 47 THANNHAUSER

S J JENKE M und EYDERLEY E Klin Wschr 5 (1926) 2340 — 48 FREDRICKSON

D M Fed Proc 15 (1956) 255 — 49 THANNHAUSER S J Personliche Mitteilung —

50 COOK R P POLGAR N und THOMSON R O Biochem J 47 (1950) 600 —

51 BLOCH K BERG B N und RITTENBERG D J Biol Chem 149 (1943) 511 —

52 UNGAR F MILLER A M und DORFMAN R I J Biol Chem 206 (1954) 597 —

53 THANNHAUSER S J und MAGENDANTZ H Ann Int Med 11 (1938) 166 —

54 ADLERSBERG D Amer J Med 11 (1951) 600 — 55 WILKINSON C F HAND

E A und FLEIGHMAN M Ann Int Med 29 (1948) 671 — 56 ROSTER L Dtsch Zschr

Verdaunungskrkh 10 (1950) 193 — 57 BOYD E M und CONNELL W F Quart J Med

6 (1936) 455 — 58 MACMAHON H E und THANNHAUSER S J Ann Int Med 30

(1949) 121 — 59 MAN E B KARTIN H L DURLACHER S H und PETERS J P J

Clin Invest 24 (1945) 623 — 60 MACMAHON H E und THANNHAUSER S J Gastroen

terology 21 (1952) 488 — 61 EUSTERMAN G H und MONTGOMERY H Gastroenterology

3 (1944) 275 — 62 CANTAROW A und BEECHER C J Arch Int Med 67 (1938) 333 —

63 SPRUNG H Med Mschr 4 (1950) 454 — 64 ENGELBRETH HOLM J TEILUM G und

CHRISTENSEN E Acta med Scand 118 (1944) 292 — 65 FARBER S Amer J Ds

111 1954 — 66 1954 Radiology 57 (1951)

ONG C N H Recent

Physiol Rev 34

113 (1951) 179 —

ONI A HECHTER O

(Tab 90) Die Versuche zeigen, daß nach einer vorübergehenden Speicherung in der Leber das Vitamin im Körper verteilt wird, und zwar in Konzentrationen, die von Organ zu Organ stark variieren. Als eigentliche Orte der Speicherung kommen vor allem Haut und Muskulatur in Frage. Die Niere hält Vitamin D stärker fest als die Leber. Hohe Vitamin D Konzentrationen werden am zweiten Tag auch in Lunge, Milz und Nebennieren gefunden. Der verhältnismäßig konstante Gehalt des Gesamtkörpers vom zweiten Tag an spricht für einen intestinalen bakteriellen Abbau in den ersten 24 Stunden nach Zufuhr. Isotopenversuche mit ^{14}C Vitamin D_2 (121) (gleichmäßig markiert 1 mg pro Ratte) haben diese Ergebnisse im wesentlichen bestätigt. 30% der zugeführten Dosis wurden als aktives Vitamin in Leber, Knochen, Blut, Darmwand und Niere (in der Reihenfolge der Konzentration) wiedergefunden. 70% lagen als Abbauprodukte in Faeces und Leber vor.

Tabelle 90 Konzentration und Gehalt an Vitamin D in einigen Organen rachitischer Ratten nach oraler Gabe von 40 000 I Calciferol (Vitamin D_2) (nach CHATSKISIAN und Mitarbeitern (80)): Konzentration entweder in μg pro g Trockengewicht* oder pro g Feuchtgewicht**. Gehalte in F berechnet auf das ganze Organ.

Die Bezeichnung Restkörper gilt für das Gesamttier ohne Leber und Darm.

		Tage nach Zufuhr			
		1	2	3	4
Leber*	Konz.	1402	443	337	339
	Gehalt	140	510	410	400
Darm*	Konz.	166	142		
	Gehalt	250	96	80	40
Faeces*	Gehalt	4855	1787	200	30
Restkörper*	Konz.	45	45	46	31
	Gehalt	690	670	770	500
Restkörper**	Gehalt	620	890		
Muskulatur**	Konz.	11	29		
	Gehalt	250	390		
Haut**	Konz.	15	22		
	Gehalt	150	210		
Niere**	Konz.	269	204		
	Gehalt	220	180		

Stoffwechsel der Digitaliskörper

Der Stoffwechsel der Digitaliskörper ist, dank der Entwicklung der Isotopentechnik und Microbestimmungsmethoden, heute weitgehend geklärt. Besonders wertvoll sind die jetzt eindeutigen Belege dafür, daß der Digitoxinstoffwechsel von Tierart zu Tierart stark verschieden ist und manche Besonderheiten des Digitalisstoffwechsels des Menschen bei keinem anderen Warmblüter beobachtet werden.

Digitoxin ist ein Glykosid aus dem Steroid Digitoxigenin und einem Trisaccharid aus drei Molekülen Digitoxose (S. 655). Das freie Steroid besitzt noch wenigstens ein Drittel der Wirksamkeit des Glykosids; dagegen sind folgende sterische Gruppierungen unerlässlich: AB- cis -Konfiguration, OH-Gruppe an C-3 und C-14 in β -Stellung, α , β -Doppelbindung am I-actonring.

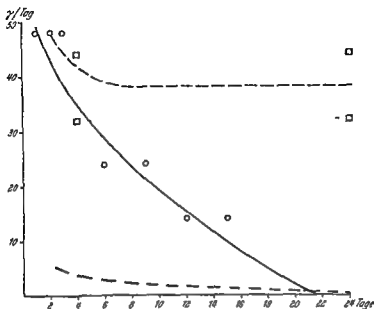


Abb 143 Renale

Digitoxin (○ —)

durch □

Verabreichung von

— — — — bezeichnete Linie entstehen Die Summe aus einer initialen 12 mg Kurve und täglich folgenden 01 mg Kurven ergibt ebenfalls die mittlere Dauerausscheidung der Dauerdigitalisierung (Darstellung nach Daten aus (81))

tragen Der Mensch kann Digitoxin nur in geringen Mengen abbauen etwa 50 γ pro Tag Bei fortlaufender Digitalisierung scheidet der Mensch pro Tag 30—45% der Tagesdosis durch den Harn aus bei einer Dauerdosis von 1 mg in Versuchen von FRIEDMAN 32; —44 γ (81) Erhöhung der Tagesdosis führt zu vermehrter Harnausscheidung proportional der Zufuhr Schlägt man dazu eine hepatische Ausscheidung von etwa 10% der Dosis und die Abbaurate von 50 γ pro Tag, so ergibt sich daß eine Cumulierung von Digitoxin eintritt, wenn die Tagesdosis größer ist als die Summe aus 30—45% (Harnaussfuhr) und 10% (Galleausscheidung) der Zufuhr und 50 γ (Abbau) Setzt man die Gesamtausscheidung gleich 50% der Tageszufuhr, so darf diese also nicht größer sein als zweimal die Abbaurate Wegen dieser Beziehung ist die Harnaussfuhr auch ein Maß für die Vollständigkeit der Digitalisierung, wobei 32—44 γ Ausscheidung pro Tag volle Digitalisierung bedeuten größere Mengen Überdosierung (81)

Über die Angriffspunkte der Digitaliskörper im Zellstoffwechsel liegen viele Arbeiten vor Welcher der vielen darin beschriebenen Digitaliseffekte für die Wirkung der Droge auf das dekompensierte Herz verantwortlich ist, ist noch nicht geklärt

intramolekulare Umlagerung entsteht daraus Neoretinin b, vermutlich ein cis-trans Isomeres. Erst dieses Neoretinin b gibt zusammen mit Opsin wieder Rhodopsin in anderer Form, als in die Verbindung eintritt, und die stereochemische Veränderung des Neoretinins in Bindung an Opsin ist ein wesentlicher Schritt der photochemischen Reaktionen des Rhodopsins. Gleichzeitig mit der Regeneration von Neoretinin b erfolgt eine weitere Reaktion des Retinins mit DPNH zum Vitamin A₁. Auch auf der Ebene des Vitamins kann die stereochemische Umformung von der all trans Form zum cis-trans isomeren Neovitamin A b erfolgen, das dann seinerseits mit DPN⁺ zu Neoretinin b zurückreagieren kann. Außerdem stellt das Vitamin A₁ die Reservesubstanz der Retina dar, die aus dem Blut ergänzt werden kann.

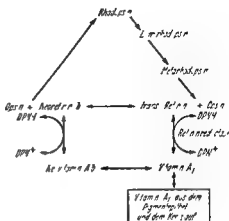


Abb 144

Stoffwechsel des Vitamins A₁ in der Retina

Bei Seefischen ist das Rhodopsinsystem durch das Porphyropsinsystem ersetzt, dessen Teilnehmer Retinin₂ und Vitamin A₂ sind. In den Zapfchen der Hühnerretina kommt Iodopsin vor. Diese Substanz enthält, wie Rhodopsin, Retinin₁, jedoch ein anderes Eiweiß, Photopsin genannt.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

THANNHAUSER E. J. Lipidosis, Diseases of the Cellular Lipid Metabolism. New York 1950. — BLUTENANDT A. und SCHRAMM, G. Die Steroide. In: Flaschenträger-Lehnartz. Physiologische Chemie. Die Stoffe. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1951. — DEZELL, H. J., Jr. The Iodopsin. The Chemistry and Biochemistry of Vision. Vol. 1. 1951.

Einzeldarstellungen

Diese beiden Substanzen haben in der Papierebene die gleiche Strukturformel. Sie unterscheiden sich jedoch durch die Art, in der die Ringe A und B miteinander verbunden sind und dementsprechend auch durch die Position des Wasserstoffatoms an C 5 und der Methylgruppe an C 10. Es ist üblich, die Stellungsisomeren auf die Methylgruppe an C-10 zu beziehen, von der man annimmt, daß sie oberhalb der Ebene des Molekuls liegt (BUTENANDT (21)). Die Ringe A und B des Androstans stehen in trans-Stellung (allo Serie), die des Ätiocholans in cis-Stellung (normal Serie), das gleiche gilt für die Wasserstoffatome an C 5. Die räumliche Konfiguration dieser Ringe bezeichnet man beim Androstan als „Sesselform“ (Abb 145). Beim Ätiocholans ist es noch nicht entschieden, ob eine „Wannenform“ beider Ringe oder eine Kombination von „Wanne“ (A) und „Sessel“ (B) vorliegt. Die Ringe B und C sowie C und D stehen in beiden Serien immer trans (TURNER (91)).

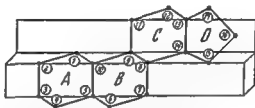
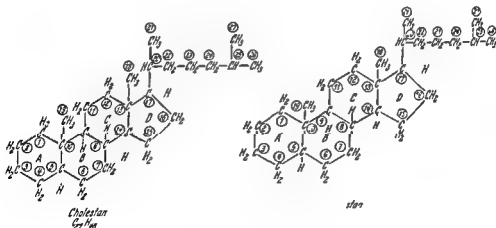


Abb 145 Schematische Darstellung der sterischen Konfiguration des Androstans (Sesselform der Ringe A, B und C) (nach TURNER (91))

Methylgruppe an C-19)

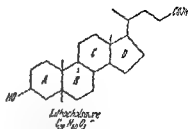


Der Ersatz von Wasserstoff durch weitere isomere Restgruppen an C-3, weil davon die Bildung hat das Cholestanol als Ausgangspunkt mit dem Buchstaben β bezeichnet.

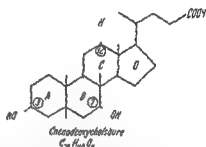
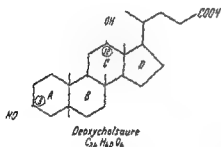
an den Ringen
besonderer
Komplexe
der Steroide
Hydroxylgruppen

Hydroxylgruppen führt zu dieser Substitution an C-3, die FIESER (51) genommen, ist, die wie

Die *Lithocholsäure* oder 3(α) Oxycholsäure ist von HANS FISCHER (52) aus Gallensteinen des Rindes im Verlauf seiner Untersuchungen über das Bilirubin isoliert worden. WIELAND und WEYLAND (101) haben die Verbindung später genau beschrieben und WIELAND und Mitarbeiter (95) haben sie auch aus der menschlichen Galle isoliert. In der Rindergalle wird die Verbindung von der 12-Oxo-3(α)-oxycholsäure begleitet.

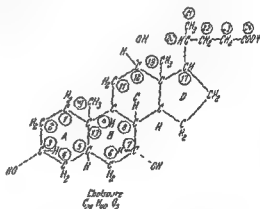


Die *Deoxycholsäure* oder 3(α)-12(α)-Dioxycholsäure enthält eine weitere Hydroxylgruppe



Eine isomere Verbindung der Deoxycholsäure ist die *Chenodeoxycholsäure* oder 3(α) 7(α) Dioxycholsäure, die WINDAUS und seine Mitarbeiter isoliert haben (105). Sie wurde in der Gansgalle entdeckt, kommt aber auch in der Menschengalle vor; daher ruht der Name *Anthropodeoxycholsäure*, mit dem sie manchmal belegt wird. Eine verwandte Verbindung, die 3(α) 6(α)-Dioxycholsäure, kommt in der Schweinegalle vor, sie ist die *Hyodeoxycholsäure*.

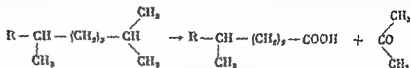
Die *Cholsäure* oder 3(α) 7(α)-12(α) Trioxycholsäure ist der wichtigste Bestandteil der Säugetiergalle, kürzlich hat HASLEWOOD (57) eine ähnliche Verbindung, die 3(α) 6(α) 11(α)-Trioxycholsäure in der Schweinegalle entdeckt, die *Hyocholsäure*.



Gallensäuren der Menschengalle

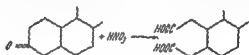
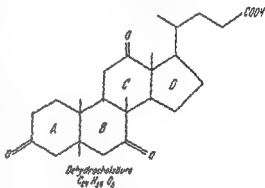
Man hat bis vor kurzem angenommen, daß die Cholsäure der wesentlichste Bestandteil der Galle sei, Deoxycholsäure und Chenodeoxycholsäure in gleicher Konzentration vorkommen, die von der Menge der Cholsäure abhängig ist und daß die Lithocholsäure nur in Spuren auftritt. Neuere Arbeiten von WOOTTON und WIGGINS (110) haben diese Ansicht geändert. Die Chenodeoxycholsäure (37–51%) ist ein nahezu ebenso wichtiger Bestandteil wie die Cholsäure (28–60%), während der Anteil der Deoxycholsäure nicht mehr als 23% beträgt. Die Lithocholsäure kommt,

Die Oxydation der Seitenkette des Cholesterins, des Cholestans oder des Coprostans liefert Aceton, die der Gallensäuren nicht, die beiden Verbindungsgruppen unterscheiden sich deshalb durch die Anwesenheit einer Isopropylgruppe. Nachdem die Formel der Seitenkette des Cholesterins von WINDAUS und RESAU (107) durch Überführung in Methylisohexylketon nachgewiesen werden konnte, ist es wahrscheinlich, daß die Gallensäuren durch Oxydation der Seitenkette entsprechender Sterine entstehen.

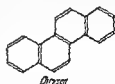


Nachdem diese Frage gelöst war, blieb die Formel des übrigen Moleküls aufzuklären. Nur eine tetracyclische Verbindung konnte auf Grund der Summenformel des Cholestans und des Coprostans dafür in Frage kommen. Die nahe Beziehung zwischen diesen beiden gesättigten Kohlenwasserstoffen gleicher Art war durch WINDAUS (106) nachgewiesen worden.

Anwesenheit und Zahl der sekundären Alkoholgruppen konnten leicht durch Acetylierung bestimmt werden, jedoch erforderte die Feststellung ihrer Positionen und die Bestimmung der Art und Reihenfolge der Ringe eine beträchtliche Anzahl von Arbeiten, über die man sich vor allem in der Abhandlung von FIESER (51), wo sie zusammengefaßt sind, informieren kann. Das Grundprinzip dieser Versuche bestand in der Umwandlung der Alkohol in Ketogruppen, dadurch wurde die oxydative Aufspaltung der Ringe durch Salpetersäure unter Bildung von Diaciden möglich.



Die Ergebnisse dieser Versuche hatten WIELAND zunächst dazu geführt, eine Strukturformel aufzustellen, in der drei der vier Ringe in einem Punkt vereinigt waren. Diese Formel erwies sich jedoch als unvereinbar mit den Feinstrukturuntersuchungen von BERNAL (13), der nachwies, daß das Molekül plan ist, und mit den Ergebnissen von DIELS, der das Chrysen unter den Produkten der Dehydrierung von Gallensäuren bei Anwesenheit von Selen gefunden hatte. Endlich formulierten WIELAND und DANE (96) und kurz darauf ROSENHEIM und KING (73) die korrekte Formel.



Später wurde die Beziehung zwischen der Deoxycholsäure und dem Methylcholanthren, einem cancerogenen Kohlenwasserstoff, den COOK und FIESER synthetisiert haben, gezeigt.

Stoffwechsel der Gallensäuren

Von

Pierre Fallot

alkoholischen Lösung werden in Anwesenheit von Schwefelsäure mehrere Volumen Äther gegeben worauf aus der Rindergalle Glycocholsäure und aus der Hundgalle Taurocholsäurekristall ausfallen (55). Da man auf diese Weise keine reinen Verbindungen erhält führt man gewöhnlich eine Synthese durch, indem man die freien Gallensäuren mit Taurin oder Glycin kondensiert. CORRESE und BASHOUR (40) haben eine Methode vorgeschlagen die auf der Formylierung der Alkoholgruppen und auf der Umwandlung der Carboxylgruppe in das Säurechlorid, gefolgt von einer Kondensation mit der Aminosäure in Anwesenheit von Natronlauge beruht, wodurch gleichzeitig die Ameisensäureester verseift und damit die alkoholischen Gruppen wieder hergestellt werden.

Die freien Gallensäuren stellt man durch längere Verseifung bei 120° in Anwesenheit von Natronlauge aus ungereinigten konjugierten Säuren der Galle dar. Nach Extraktion mit einem Lösungsmittel werden sie mit Hilfe fraktionierter Fällung ihrer Bariumsalze aufgetrennt. Die Deoxycholsäure wird aus 60% Essigsäure oder noch besser aus Methyläthylketon kristallisiert (CHARONNAT (38)). WIELAND und SIEBERT (98) haben 1939 eine Methode vorgeschlagen, die auf der unterschiedlichen Extrahierbarkeit der Gallensäuren durch Salzsäure verschiedener Konzentrationen aus ätherischen Lösungen beruht.

Durch partielle Synthese können die Gallensäuren leicht aus Cholsäure gewonnen werden. Die Darstellung der Deoxycholsäure geschieht durch selektive Oxydation der Hydroxylgruppe 7(α) der Cholsäure und anschließender Reduktion der entstandenen Ketogruppe. Die Reduktion der 3,7-Diacetoxy-12-Ketocholsäure führt

Eigenschaften und Bestimmungsmethoden der Gallensäuren

Physikalische Eigenschaften

Unter den zahlreichen physikalischen Eigenschaften der Gallensäuren von denen einige in den Tabellen 91 und 93 aufgezählt sind sind die Verringerung der Oberflächenspannung und das Infrarotspektrum die charakteristischsten.

Die Gallensalze setzen, wie die meisten organischen Verbindungen aber im Gegensatz zu den Mineralsalzen die Oberflächenspannung von Wasser, in dem sie gelöst sind, herab. Die Oberflächenspannung ist die pro Flächeneinheit wirksame Oberflächenenergie sie wird in dyn/cm angegeben. Man bestimmt sie durch Messung der Höhe der Flüssigkeit in einem Kapillarrohr von bekanntem Durchmesser mit folgenden Formel:

$$\text{Oberflächenspannung} = \frac{1}{2} h r g d$$

wobei h die Höhe und d die Dichte der Flüssigkeit r den Radius des Kapillarrohrs und g die Erdbeschleunigung darstellt. Zwei weitere Methoden sind augenblicklich gebräuchlich die auf der Bestimmung des Gewichtes von Tropfen die aus einem Kapillarrohr fallen (Pipette von DUCLAUX) und auf der Messung der Kraft die

not
zu
20°
sich in Tabelle 92

Die Erforschung des Stoffwechsels der Gallensäuren und der Störungen dieses

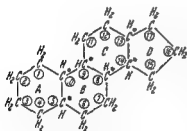
Struktur dank der vereinten Anstrengungen von WIELAND und WINDAUS erschlossen. Inzwischen haben Physiologen, unter ihnen THANNHAUSER, versucht, die Herkunft der Gallensäuren klarzustellen, während CHABROL ihre Bestimmung bei Krankheiten der Leber und der Gallenwege einfuhrte. In jungster Zeit haben die Biochemiker der Schulen von RITTENBERG, BERGSTROM und CHAILOFF den Stoffwechsel der Gallensäuren mit Hilfe von Isotopen untersucht. Im Augenblick ist die Forschung in mächtigem Fluß und es ist wahrscheinlich, daß Pathophysiologie und Klinik aus der neuesten Bereicherung der Kenntnisse Gewinn ziehen werden.

Chemie der Gallensäuren

Die Gallensäuren sind sterinartige Stoffe mit einer Carboxylgruppe und einer oder mehreren sekundären Alkoholgruppen. Ihre Verbindungen mit Glycin oder Taurin, die durch Amidbindung zustande kommen, sind die wichtigsten Bestandteile der Galle.

Bemerkungen zur Isomerie

Die Gallensäuren leiten sich von einer allen Sterinen und Steroiden gemeinsamen Grundstruktur ab, dem Cyclopentanoperhydrophenanthren oder Steran. Diese Verbindung besitzt wegen ihrer sechs asymmetrischen Kohlenstoffatome eine große Zahl von Isomeren. Die natürlichen Steroide stammen aber nur von zwei Isomeren ab, die vom Androstan und Atiocholan, Steranverbindungen mit zwei Methylgruppen an C 10 und C 13, abgeleitet werden können.



Cyclopentanoperhydrophenanthren
(Steran)
 $C_{17}H_{28}$



Androstan
 $C_{19}H_{32}$
(A 10-Stere)



Atiocholan
 $C_{21}H_{40}$
(Normal Serie)

Wie Lecomte du Nouy gezeigt hat, adsorbieren die Eiweiße des Serums die Gallensalze und maskieren dadurch deren Wirkung auf die Oberflächenspannung und hamolytische Eigenschaften (65). Die Rolle, die man früher den kleinen Ionen des Serums zugeschrieben hat, um den verminderten Einfluß der Gallensalze auf die Oberflächenspannung zu erklären, scheint dagegen nicht mehr annehmbar.

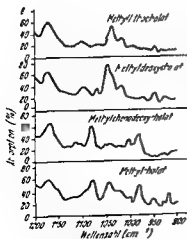
Tabelle 93 Löslichkeit der Gallensäuren (g/l) (nach dem Merck Index (70))

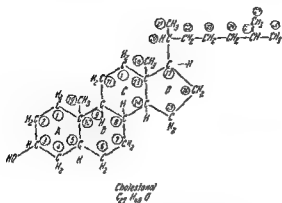
	Wasser			Alkohol	Essig	Äther	Äthylacetat
	freie Säuren	Na Salz	Ba Salz	freie Säuren			
Lithocholsäure			schlecht löslich	löslich	löslich	schlecht löslich	100
Deoxycholsäure	0.24			220.7	8.06 Verbind.	1.16	
Chenodeoxycholsäure	unlöslich					> 1.16	
Cholsäure	0.28	568.9		30 bei 21° 550 bei 100°	152.12	1.22	
Glycocholsäure	0.33	275					
Taurocholsäure	löslich			löslich		unlöslich	unlöslich

Durch die Verringerung der Oberflächenspannung an Grenzflächen zwischen wässrigen und fettlöslichen Phasen sind die Gallensalze in der Lage, Emulsionen wasserunlöslicher Substanzen wie Neutralfette, Phosphatide, Cholesterin und fettlösliche Vitamine in Wasser zu bilden und zu stabilisieren. Die konjugierten Verbindungen der Galle sind in dieser Beziehung aktiver als die freien Säuren. Die Emulsion der Galle wird durch Mucin stabilisiert.

Das Infrarotspektrum ist für bestimmte Teile des strukturellen Aufbaus charakteristisch. Es entsteht durch longitudinale und transversale Schwingungen der Atome. Die Hydroxylgruppe an C 3 der Gallensäuren absorbiert Licht mit der Wellenzahl 3650 cm^{-1} . (Die Wellenzahl (in cm^{-1}) ist die Zahl der Wellen, die in einem Centimeter enthalten ist, die Wellenlänge λ erhält man durch Teilung von $10000\text{ }\mu$ (1 cm) durch die Zahl der Wellen, $n = \frac{10^4}{3650} = 2,80\text{ }\mu$). Das Spektrum der Gallensäuren in der Gegend von 1200 cm^{-1} bis 900 cm^{-1} ist von Wootton (108, 109) (Abb. 148) sorgfältig untersucht worden.

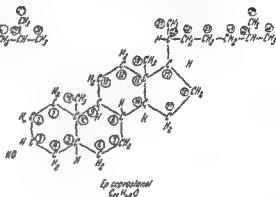
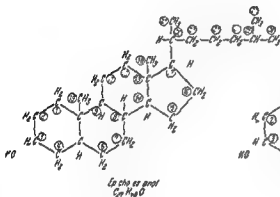
Abb. 148 Infrarotspektren der Methylester einiger Gallensäuren nach Wootton (108)





das Cholesterol mit Digitonin färbbar sind und die sich in bezug auf das Kohlenstoffatom 19 in cis Stellung befindet

Ist ein Sterin mit Digitonin nicht färbbar, steht das Hydroxyl an C 3 in α Stellung Dies gilt für das Epicholesterol und das Epicoprostanol



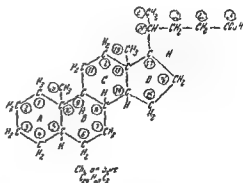
Auch wenn andere Substituenten am Grundskelett in cis oder trans Stellung zu C 19 stehen werden sie mit β oder α bezeichnet

Die Gallensäuren leiten sich vom Coprostan ab (Ringe A und B in cis Stellung) und ihre Hydroxylgruppen sind immer in α Stellung wie im Epicoprostanol Von den Gallensäuren unterscheidet sich das Cholesterol also sowohl durch die Verbindungsweise der Ringe A und B (trans Stellung im Cholesterol) als auch durch die β Position der Hydroxylgruppe an C 3

Wichtige Gallensäuren

Gallensäuren die nicht mit Aminosäuren verbunden sind werden als freie Gallensäuren bezeichnet

Die Cholsäure stellt das Grundskelett aller in der Galle von Stauetieren vorkommenden Gallensäuren dar Durch die Zahl und die Stellung der Hydroxyl und Ketogruppen erhalten die verschiedenen natürlichen Verbindungen ihre Individualität



Saure (Schwefelsäure) und eines Aldehyds gibt die Cholsäure eine Farbe, die colorimetrisch bestimmt werden kann. In Frankreich hat CUNY (42) diese Reaktion für die Bestimmung der Gallensalze in der Galle verwendet.

HERZFELD und HAMMERLI (59) haben Furfurol und konzentrierte Phosphorsäure verwendet. CHABROL und seine Mitarbeiter (31, 32, 33) haben eine Reaktion mit Phosphorsäure und Vanillin (Phosphorvanillinreaktion) beschrieben, die ihnen zahlreiche Untersuchungen über das Verhalten der Gallensäuren im Blut (Cholalämie) in der Klinik gestattete. Bei dieser Reaktion entsteht ein Absorptionsmaximum bei 530 m μ und die untere Grenze der Empfindlichkeit liegt bei 0,008 g/100.

Die verschiedenen Reaktionen sind für die Hydroxylgruppe an C-7 spezifisch (CHARONNAT) (37) und werden dementsprechend von der Cholsäure und der Chenodeoxycholsäure gegeben, doch nehmen andere Untersucher an, daß auch die Lithocholsäure eine positive Reaktion gibt, während Chen- und Deoxycholsäure negativ reagieren (BAUNGARTEL (6)).

Die Bestimmung der Deoxycholsäure ist ebenfalls möglich, und zwar nach der Methode von KAZIRO und SHIMADA (63, 77), die auf der Anwendung von Benzaldehyd in Anwesenheit von 75%iger Schwefelsäure, Erwärmen auf 50° und Zusatz von Eisessig nach Abkühlung beruht.

CAREY (21^{ba}) hat kürzlich Chenodeoxycholsäure im Serum nachgewiesen. Er nimmt an, daß Cholsäure und Chenodeoxycholsäure im Blut in ungefähr gleichen Mengen vorkommen.

Biosynthese der Gallensäuren

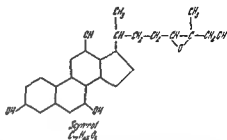
Bildung des Grundskelettes

Die Herkunft des Grundskelettes der Gallensäuren war schon vor 1940 der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, ohne daß das Problem aufgeklärt werden konnte. Durch BLOCH, BERG und RITTENBERG (17) wurde 1943 die biologische Umwandlung von Cholesterin in Cholsäure nachgewiesen. Cholesterin, das mit Deuterium (^2H) in der Seitenkette und im Ringsystem markiert war, wurde einem Hund mit einer Cholecystonephrostomie intravenös verabreicht, die Cholsäure des Harnes, die in reinem Zustand isoliert werden konnte, enthielt Deuterium. Damit war der Beweis dafür erbracht, daß Cholesterin in Gallensäuren umgewandelt werden kann. Die Untersuchungen von BERGSTROM, CHAIKOFF und ihren Schülern, die mit Hilfe von ^{14}C -markiertem Cholesterin durchgeführt wurden, haben diesen Schluß bestätigt. Das ^{14}C 4 Cholesterin wird in saure Produkte umgewandelt, die durch die Galle ausgeschieden werden (79, 81). BERGSTROM (7) hat bei der Ratte gezeigt, daß 80% der Radioaktivität in der Cholsäure wiedergefunden werden, ein geringer Anteil auch in einer nicht identifizierten Gallensäure und 7% im Unverseifbaren. Er hat weiterhin die Cholsäure und die Chenodeoxycholsäure in ihrer mit Taurin konjugierten Form nachgewiesen (10). Analoge Versuche von EKDAHL (45) haben die Umwandlung von Cholesterin in Cholsäure und Deoxycholsäuren beim Kaninchen gezeigt. Im Gegensatz zur Ratte geschieht die Konjugation in diesem Falle mit Glycin.

Die Umwandlung von Cholesterin in Gallensäure erfordert eine stereospezifische Transformation. Die Hydroxylgruppe an C-3 befindet sich beim Cholesterin in β

wenn überhaupt bis zu 5% vor. Man muß indes bemerken, daß die Untersuchungen von WIGGINS mit Leichengalle ausgeführt wurden (außer in einem Fall) und Umwandlungen nach dem Tod eingetreten sein können.

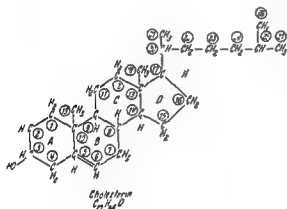
Man hat mit den Gallensäuren das Scymnol in Verbindung gebracht, das sich nicht von der Cholsäure ableitet. Die Verbindung kommt in der Galle gewisser Fische vor. Scymnol besitzt wie die Cholsäure drei Hydroxylgruppen an C-3, 7 und 12, trägt aber an seiner Seitenkette eine primäre Alkoholgruppe und eine Sauerstoffbrücke zwischen den Kohlenstoffatomen 24, 25.



Bestimmung der Konstitution der Gallensäuren

Die Konstitutionsaufklärung der Gallensäuren war eine außerordentlich schwierige Aufgabe, die durch die Bemühungen der Schulen von WIELAND und WINDAUS gelöst wurde.

Die Verwandtschaft der Gallensäure mit dem Cholesterin hat WINDAUS (103) seit 1909 vermutet, aber erst zehn Jahre später gelang der Nachweis.



Cholesterin kann in vitro durch Eingriffe, die in Abb. 146 aufgezeigt sind, in Cholestan und Coprostan übergeführt werden. Die selektive Oxydation der Seitenkette des Coprostan nach WINDAUS und NEUKIRCHEN (106) führt zur Cholsäure, die WIELAND und WEIL (100) identifizieren konnten. Die gleiche Säure kann durch Dehydratation und Reduktion der Gallensäuren erhalten und in Coprostan übergeführt werden (WIELAND und JACOBI (97)).

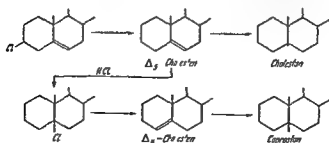


Abb. 146. Die chemische Umwandlung von Cholesterin (Cholesterin Chlorid) in Cholestan und Coprostan.

matographische Analyse zeigte, daß Verbindungen vorlagen, die mehr Hydroxylgruppen als die Lithocholsäure besaßen, und zwar handelte es sich zum größten Teil um eine Trioxycholsäure, die etwas weniger hydrophil war als die Cholsäure und um eine Dihydroxycholsäure

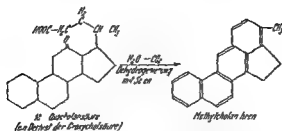
Auch die intraperitoneale Injektion von Cholsäure führt zur Bildung von Säuren mit mehreren Hydroxylgruppen, die jedoch noch nicht identifiziert sind. Auch die markierte Chenodeoxycholsäure ist der Vorläufer ähnlicher Verbindungen, die nicht mit der Cholsäure identisch sind. Im Gegensatz dazu wird die Deoxycholsäure zu mehr als 50% in Cholsäure umgewandelt (11). In der Leber der Ratte kann ein Ferment nachgewiesen werden, das in der Lage ist, an C 7 eine Hydroxylgruppe einzuführen, vorausgesetzt, daß C 3 und C 12 bereits eine Hydroxylgruppe tragen (8). Beim Kaninchen findet diese Umwandlung nicht statt, es scheidet Deoxycholsäure unverändert aus (45).

SIPERSTEIN (80) zeigte unter Anwendung einer anderen Versuchstechnik, daß die Radioaktivität nach Injektion von markiertem Cholesterin bei der Ratte während der ersten sieben Stunden in der Tauro litho- und der Taurochenodeoxycholsäure aufzufinden ist. Später nimmt die spezifische Radioaktivität der Taurocholsäure laufend zu auf Kosten der beiden ersten Säuren, die deshalb als Vorläufer der Cholsäure angesehen werden können.

Wenn auch zwischen den *Schlußfolgerungen* dieser beiden Arbeitsgruppen noch eine gewisse Divergenz besteht, so scheint es doch bewiesen, daß die Gallensäuren schrittweise hydroxyliert werden und die Cholsäure das Endprodukt in der Biosynthese dieser Verbindungen darstellt.

Wie soll man diese Ergebnisse mit früheren Ergebnissen von THANNHAUSER (48, 49, 90) in Übereinstimmung bringen? Dieser Autor hatte bei einem Hund mit Gallenfistel die tägliche Ausscheidung der Gallensalze bestimmt (0,6–1,5 g). Die Größe der Ausscheidung wurde durch die Einschränkung des Nahrungscholesterins nicht beeinträchtigt, und die Menge der während des Versuches gebildeten Gallensalze (71 g) war größer als die Gesamtmenge des zugeführten und im Organismus vorhandenen Cholesterins (40 g). Auch die Zufuhr von Sterinen der Cholestangruppe beeinflusste die Synthese der Gallensäuren nicht. Unsere heutigen Kenntnisse können diese Tatsachen erklären. Das Cholesterin ist nicht nur exogener Herkunft, sondern wird laufend, von der Essigsäure ausgehend, gebildet, dieses endogene Cholesterin das THANNHAUSER nicht messen konnte, stand für die Synthese der Gallensäuren zur Verfügung. Auch der zweite Teil des Versuches der zeigt, daß ein Überschuß von Cholesterin nicht verwertet wird, laßt sich dadurch erklären, daß aus dem endogenen Cholesterin bereits der Bedarf für die Gallensäurensynthese vollständig gedeckt werden kann.

Eine andere Feststellung THANNHAUSERS, daß die Abkömmlinge des Coprostans im Gegensatz zu den Cholestanderivaten die Ausscheidung der Gallensäuren beim Hund vermehren, hat noch keine befriedigende Erklärung gefunden. Es sei auch erwähnt, daß ein Isomeres des Cholesterins, das ^{14}C Epicholesterin oder α Cholesterin zu mehr als 90% in entsprechende gallensäureartige Verbindungen umgewandelt wird, die mit der Taurochenodeoxychol- und Taurocholsäure jedoch nicht identisch sind (56). Es ist möglich, daß weitere anomale Gallensäuren aus Abkömmlingen des Coprostans gebildet werden, mit den Methoden des Jahres 1927 konnten diese Verbindungen nicht von physiologischen getrennt werden.



Abkömmlinge der Gallensäuren

SCHONHEIMER (75) hat die Anwesenheit freier Gallensäuren in der Fistelgalle eines Kranken mit bilärer Cirrhose mitgeteilt. Hier handelt es sich um eine Ausnahme, denn die Carboxylgruppe der steroidartigen Säuren ist nahezu immer durch eine Amidbindung mit den Aminogruppen des Glycins oder des Taurins verbunden.

Die Litho-Deoxy- und Chenodeoxycholsäure sind in gleicher Weise gebunden. In der Galle werden aus den unlöslichen Säuren durch Alkali wasserlösliche Salze gebildet. Die Pseudopeptidbildung, welche der in der Hippursäure entspricht, könnte ein Hinweis auf die Sprengung eines hypothetischen Heteroproteins sein, in dem die Gallensäure die prosthetische Gruppe bilden würde.

Das Verhältnis $\frac{\text{glycinhaltige Säuren}}{\text{taurinhaltige Säuren}}$ liegt nach WIGGERS (102) bei der Hundegalle in der Größenordnung von 1:3 und bei der menschlichen Galle von 3:1 mit Variationen von 1:4 bis 10.

Die Choleinsäuren sind Komplexverbindungen der freien Deoxycholsäure mit anderen Kohlenwasserstoffen.

Sie wurden 1805 von LATSCHVOFF aus der Galle isoliert und später mit der Deoxycholsäure in Verbindung gebracht. WIELAND und SORGE (99) unterwarfen eine Choleinsäure der Dehydratation im Vakuum und fanden tatsächlich die Deoxycholsäure, aber auch eine geringe Menge Palmitin oder Stearinsäure. Nachdem letztere nicht aus einer Sprengung des Deoxycholsäuremoleküls stammen können, nimmt man an, daß sie ein Bestandteil der untersuchten Verbindungen waren. WIELAND hat vermutet, daß es sich um einen Komplex handelt, der ein Molekül Fettsäure auf wenigstens acht Moleküle Deoxycholsäure enthält. Dieser Komplex, der im Alkalischen löslich ist, kann nur durch Dehydratation oder Oxydation zerstört werden. Die Substanzen, welche solche Komplexe bilden können, sind zahlreich und stellen den acholischen Teil der Choleinsäuren dar. Die Zahl der Deoxycholsäuremoleküle, die in solche Komplexe eintritt, reicht von eins bis acht und entspricht der Koordinationszahl. KRATKY und GIACOMELLO untersuchten die Feinstruktur der Choleinsäuren mit Röntgenstrahlen und zeigten, daß die Deoxycholsäure Kanäle bildet, in denen die Fettsäuren ausgerichtet sind. Während auch die Apocholsäure (3(x):12(x)-Oxy- $\Delta^{5,14}$ -Cholsäure) in der Lage ist, ähnliche Komplexe zu bilden, sind die anderen Abkömmlinge der Gallensäuren, besonders die Tauro- und Glycosäuren, dazu nicht befähigt. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß die Choleinsäuren eine wesentliche physiologische Rolle in der Galle der Säugetiere spielen.

Darstellung der Gallensäuren

Die Gallensäuren werden im allgemeinen aus der Plattnerschen Galle isoliert; die man durch Alkoholextraktion einer mit Tierkohle behandelten Galle erhält, zur

beteiligt. Die Leberzellen wurden demnach die Gallensäuren synthetisieren und die Kupfferschen Zellen den enterohepatischen Kreislauf aufrechterhalten, indem sie die Gallensäuren dem Blut der Lebersinus, das aus der Vena porta kommt entnehmen.

Beeinflussung der Gallensalzbildung

Es ist sicher, daß bei der Bildung der Gallensalze alimentäre Faktoren eine Rolle spielen. nach HAWKINS und Mitarbeitern (58) führt Eiweißmangel zu einer Verringerung der Bildung von Chol- und Taurocholsäure, wird die Bildung von Gallensäuren durch Caseinhydrolysate mit D,L Methionin und D,L Tryptophanzusatz aufrecht erhalten, so erfolgt eine vorübergehende Steigerung nach Zufuhr weiterer essentieller Aminosäuren.

Andererseits unterdrückt das Cinchophen die Gallensäurensynthese beim Hund mit Gallenfistel, aber aufrechterhaltenem, enterohepatischem Kreislauf (3).

Kreislauf und physiologische Rolle der Gallensäuren

Durch die Gallenwege gelangen die konjugierten Gallensäuren in den Darm, durch das Pfortadersystem werden sie rückresorbiert. Sie erscheinen deshalb wieder in der Leber und werden durch die Galle von neuem ausgeschieden. Dieser enterohepatische Kreislauf ist von SCHIFF im Jahre 1870 entdeckt worden. Nachdem dieser Forscher festgestellt hatte, daß die Galle des Meerschweinchens keine Pettenkoferische Reaktion gibt, führte er in den Darm dieses Tieres Rindergalle ein, welche die Pettenkoferische Reaktion gibt. Daraufhin konnten mit der Pettenkoferischen Reaktion Gallensäuren in der Fistelgalle des Meerschweinchens nachgewiesen werden. Sie waren also von der Darmschleimhaut resorbiert und durch die Leber wieder ausgeschieden worden. Dieser Kreislauf findet fortwährend statt, doch geht bei jeder Passage durch den Darm ein Teil der Gallensäuren verloren, der von Bakterien abgebaut und mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

Die Untersuchungen über den enterohepatischen Kreislauf körperfremder Gallensäuren sind von IRVIN (62) wieder aufgenommen worden, der bei Versuchen am Schwein, dessen Galle normalerweise Hyocholsäure enthält, Cholsäure verwendete. Neuerdings haben PORTMAN und MANN (72) gezeigt, daß Taurocholat, das mit ^{35}S markiert ist, vom Darm in großem Umfange rückresorbiert und durch die Galle ausgeschieden wird. Im Ductus thoracicus konnte keine Radioaktivität nachgewiesen werden, was beweist, daß das Taurocholat ausschließlich durch die Pfortader läuft. Die gleichen Autoren haben außerdem beobachtet, daß die Menge der resorbierten Gallensäure fortwährend abnimmt und eine Umwandlung in Dihydroxycholsäure stattfindet. Die Dauer des Kreislaufes dürfte acht Stunden betragen, und 10% der Gallensalze werden vermutlich bei jeder Passage ausgeschieden. Es sei daran erinnert, daß die Bindung zwischen Bilirubin und Gallensalzen im Darm dissoziiert und daß letztere unabhängig von den Farbstoffen rückresorbiert werden. Die Sekretion von Gallensäuren wird durch Splenektomie erhöht, ebenso durch eine ganze Reihe von Cholericis wie Cholsäure, Dehydrocholsäure, Natriumoleat, Natriumoxynaphthol und zahlreicher synthetischer Verbindungen. Die Frage, ob die Gallensäuren auf das hepatobiliäre Gebiet beschränkt bleiben, wird unterschiedlich beantwortet. CHABROL (26) nimmt an, daß die Gallensalze im menschlichen Blut normalerweise weniger als 0,8 mg% betragen und Gallensäuren, selbst wenn sie grammweise in den Kreislauf eingebracht werden, in wenigen Minuten daraus verschwinden (68). FRIEDMAN (54) schätzt die Menge der Gallensäure im menschlichen Serum dagegen

Tab. II 91 Die wichtigsten Eigenschaften der Gallensäuren

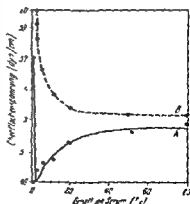
	Kristall formen	Schmelz punkt	Drehver- mögen in Alkohol	pH	My- lus Reak- tion	Fluo- res- cent Reak- tion	Pet- ten- kofer Reak- tion
Lithocholsäure Molekular- gewicht 376,56	Blättchen	185–186°	+ 230,7 + 33,7 (70)		II	+	0
Deoxycholsäure Molekular- gewicht 392,56		172–173° 190° (38)	+ 49,6 bei 37° 48,75 (38)	6,58	II		0
Chenodeoxychol- säure Molekular- gewicht 392,56	feine Nadeln	140°	+ 11,1				+
Cholsäure Molekular- gewicht 408,56	Tetraeder mit 1 Mol Alkohol	196–198°	+ 31 bei 37°	6,40	+	+	+
Glycocholsäure Molekular- gewicht 465,61	dünne Nadeln mit 1,5 Mol H ₂ O	133 155 unter Zer- setzung	+ 32,7	4,4			
Tiurocholsäure Molekular- gewicht 515,69	dünne Nadeln Buschel	125 unter Zer- setzung	+ 38,8	1,4			

Tabelle 32 Oberflächenspannung von Gallensalzlösungen in dyn cm⁻¹ bei 18°

	Molare Konzentration	Oberflächenspannung
Wasser		72,8
Cholat	0,01	45
Glycocholat	0,006	42,8
Tiurocholat	0,003	31,5
Galle		48

BLANQUET und TAYLOR (15, 16) haben gezeigt, daß die Zugabe geringer Mengen Serum zu einer Lösung von Natriumcholat einen deutlichen Abfall der Oberflächenspannung herbeiführt. Werden größere Mengen Serum zugegeben, so steigt die Oberflächenspannung wieder. Weitere Serumzugaben haben keinen wesentlichen Einfluß mehr (Abb. 147).

Abb. 14 Der Einfluß der Gallensalze auf die Oberflächenspannung von Serum-Wasser-Gemischen. Die Oberflächenspannungen von Gemischen aus Serum und Wasser (B) und aus Serum und Gallensäuren (A) als Funktion des Serumgehaltes des Gemisches (nach BLANQUET und TAYLOR (15)).



beteiligt. Die Leberzellen wurden demnach die Gallensäuren synthetisieren und die Kupfferschen Zellen den enterohepatischen Kreislauf aufrechterhalten, indem sie die Gallensäuren dem Blut der Lebersinus, das aus der Vena porta kommt, entnehmen.

Beeinflussung der Gallensalzbildung

Es ist sicher, daß bei der Bildung der Gallensalze alimentäre Faktoren eine Rolle spielen, nach HAWKINS und Mitarbeitern (58) führt Eiweißmangel zu einer Verringerung der Bildung von Chol- und Taurocholsäure, wird die Bildung von Gallensäuren durch Caseinhydrolysate mit D,L Methionin- und D,L Tryptophanzusatz aufrecht erhalten, so erfolgt eine vorübergehende Steigerung nach Zufuhr weiterer essentieller Aminosäuren.

Andererseits unterdrückt das Cinchophen die Gallensäurensynthese beim Hund mit Gallenfistel, aber aufrechterhaltenem, enterohepatischem Kreislauf (3).

Kreislauf und physiologische Rolle der Gallensäuren

Durch die Gallenwege gelangen die konjugierten Gallensäuren in den Darm, durch das Pfortadersystem werden sie rückresorbiert. Sie erscheinen deshalb wieder in der Leber und werden durch die Galle von neuem ausgeschieden. Dieser enterohepatische Kreislauf ist von SCHIFF im Jahre 1870 entdeckt worden. Nachdem dieser Forscher festgestellt hatte, daß die Galle des Meerschweinchens keine Pettenkoferische Reaktion gibt, führte er in den Darm dieses Tieres Rindergalle ein, welche die Pettenkoferische Reaktion gibt. Daraufhin konnten mit der Pettenkoferischen Reaktion Gallensäuren in der Fistelgalle des Meerschweinchens nachgewiesen werden. Sie waren also von der Darmschleimhaut resorbiert und durch die Leber wieder ausgeschieden worden. Dieser Kreislauf findet fortwährend statt, doch geht bei jeder Passage durch den Darm ein Teil der Gallensäuren verloren, der von Bakterien abgebaut und mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

Die Untersuchungen über den enterohepatischen Kreislauf körperfremder Gallensäuren sind von IRVIN (62) wieder aufgenommen worden, der bei Versuchen am Schwein, dessen Galle normalerweise Hyocholsäure enthält, Cholsäure verwendete. Neuerdings haben PORTMAN und MANN (72) gezeigt, daß Taurocholat, das mit ^{35}S markiert ist, vom Darm in großem Umfange rückresorbiert und durch die Galle ausgeschieden wird. Im Ductus thoracicus konnte keine Radioaktivität nachgewiesen werden, was beweist, daß das Taurocholat ausschließlich durch die Pfortader läuft. Die gleichen Autoren haben außerdem beobachtet, daß die Menge der resorbierten Gallensäure fortwährend abnimmt und eine Umwandlung in Dihydroxycholsäure stattfindet. Die Dauer des Kreislaufes dürfte acht Stunden betragen, und 10% der Gallensalze werden vermutlich bei jeder Passage ausgeschieden. Es sei daran erinnert, daß die Bindung zwischen Bilirubin und Gallensalzen im Darm dissoziiert und daß letztere unabhängig von den Farbstoffen rückresorbiert werden. Die Secretion von Gallensäuren wird durch Splenektomie erhöht, ebenso durch eine ganze Reihe von Cholericis, wie Cholsäure, Dehydrocholsäure, Natriumoleat, Natriumoxynaphthoat und zahlreicher synthetischer Verbindungen. Die Frage, ob die Gallensäuren auf das hepatobiliare Gebiet beschränkt bleiben, wird unterschiedlich beantwortet. CHABROL (26) nimmt an, daß die Gallensalze im menschlichen Blut normalerweise weniger als 0,8 mg% betragen und Gallensäuren, selbst wenn sie grammweise in den Kreislauf eingebracht werden, in wenigen Minuten daraus verschwinden (68). FRIEDMAN (54) schätzt die Menge der Gallensäure im menschlichen Serum dagegen

Chemische Eigenschaften und Bestimmungsmethoden

Die wichtigsten chemischen Eigenschaften wurden bereits zusammen mit der chemischen Konstitution besprochen. Diese sind, neben den individuellen, die Eigenschaften von Alkoholen und Säuren. Wir haben gesehen, daß die Gallensäuren mit *Digotonin* keine unlöslichen Komplexe geben, da ihre Hydroxylgruppe an C-3 in α -Stellung steht. Die für das Cholesterin charakteristische *Liebermann-Burchardsche Reaktion* ist auch mit Deoxycholsäure positiv, doch ist die entstehende Farbe braunrot. Die Gallensäuren können zahlreiche Additionsverbindungen bilden. So reagiert z. B. Cholsäure mit Essigsäureanhydrid, Athyllactat, Jod und zahlreichen anderen Stoffen. Die Glycocholsäure verbindet sich mit Triolein, Anilin und Nitrobenzol.

Die Methoden, die für die Identifizierung und Bestimmung der Gallensäuren vorgeschlagen wurden, sind zahlreich. Eine Extraktion muß der eigentlichen Bestimmung durch physikalische oder chemische Methoden immer vorausgehen. J. COTTER (41) hat diese Notwendigkeit genau untersucht.

Die Extraktionsmethoden beruhen auf der Anwendung von mit Wasser mischbaren oder nicht mischbaren Lösungsmitteln, auf der Dialyse, auf der Fällung durch Neutralsalze (Ammonsulfat (69), Magnesiumsulfat) oder Metalle, wie Eisen (41), Blei und Quecksilber oder auf der einfachen Adsorption an Tierkohle mit darauffolgender Elution. Die Trennung der unkonjugierten Gallensäuren ist durch die chromatographische Adsorption ihrer Methylester (108) oder ihrer farbigen Verbindungen mit α -Bromo-p-methylazobenzol (78) möglich. Durch Papierchromatographie (82), auf einer Säule mit umgekehrten Phasen (83), durch die Gegenstromverteilung von Ca^{2+} (1) und durch die Anwendung von Ionenaustauschern (61) können sowohl freie als auch konjugierte Gallensäuren getrennt werden.

Als qualitativer Nachweis der Gallensäuren dient die Farbreaktion, welche sie mit Antimontrichlorid (22) nach Zerreiben des Chromatographiepapiers geben. Die Reaktion nach HAY beruht darauf, daß feinverteilte Schwefelblume, die auf die Oberfläche des Horns gestreut wird, untersinkt; diese Reaktion ist nur qualitativ und beruht auf der Veränderung der Mischungsfähigkeit und nicht auf einer Vergrößerung der Oberflächenspannung.

Die quantitative Bestimmung geschieht mit Hilfe physikalischer Methoden wie Polarimetrie oder Messung der Oberflächenspannung. In Isotopenversuchen wird die Radioaktivität der Gallensäuren durch Impulszählung oder Autoradiographie festgestellt (80).

Am häufigsten werden die chemischen Bestimmungsmethoden angewandt, seltener die Isotopenverdünnungstechnik. In manchen Fällen bestimmt man die durch Hydrolyse aus den konjugierten Gallensäuren erhaltenen Aminosäuren, entweder durch die gasometrische Methode von VAN SLYKE oder durch den Nachweis des Schwefels im Taurin. Am gebräuchlichsten sind jedoch Farbreaktionen, die für die Cholsäure mehr oder weniger spezifisch sind.

Bei der Myliuschen Reaktion führt der Zusatz von 0,1 n Jodlösung zu einer Färbung und einem mikroskopisch feinen, nadelförmigen Niederschlag.

Unter der Einwirkung von Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid entsteht eine grüne Fluoreszenz, die quantitativ ausgewertet werden kann. JOLLES hat entdeckt, daß Zusatz von Salzsäure und Ribamnose zu Cholsäure eine Rosafärbung ergibt mit darauffolgender grüner Fluoreszenz, die durch Äther verstärkt wird. Die wichtigste Reaktion ist die von PETTEKOFFER und ihre Varianten. In Gegenwart einer starken

Unabhängig von ihrem Einfluß auf die Lipoproteine nehmen die Gallensalze auch an der Veresterung des Cholesterins teil, sie aktivieren die Cholesterinesterase des Pankreas im Darm. Auch bei der Cholesterinveresterung im Serum spielen sie eine Rolle. SPERRY (84) hat als erster festgestellt, daß der Gehalt an Cholesterinestern auf Kosten des freien Cholesterins laufend zunimmt, wenn man Serum bei 37° drei Tage lang *in vitro* inkubiert. Zusammen mit STORANOFF (85) hat er später die Rolle des Natriumglycocholates, welches die Esterbildung des Cholesterins hemmt, genauer beschrieben. Bis zu einem bestimmten Gehalt ist die Hemmwirkung der Menge proportional. Bei sehr hohen Glycocholatkonzentrationen kommt es wenigstens im menschlichen Serum weder zu Hydrolyse noch zu Esterbildung. Beim Hund führt ein erhöhter Glycocholat Spiegel zur Hydrolyse bereits gebildeter Ester. Im Serum ist also eine Cholesterinesterase vorhanden, welche die Esterbildung des Cholesterins katalysiert und die durch Gallensalze gehemmt wird. Dies konnte die starke Verringerung des Quotienten zwischen Cholesterinester und Gesamtcholesterin, die man häufig im Verlauf eines Verschlukterus beobachtet, erklären (29). Gleicher Ansicht ist TAYLOR, der weiterhin annimmt, daß die an die Proteine gebundenen Gallensalze eine stärkere Hemmwirkung auf die Cholesterinesterase ausüben als die Gallensalze. Mechanismus dieser Hemmung ist komplex. TAYLOR glaubt, daß die Gallensalze den Dispersionsgrad des Cholesterins so beeinflussen, daß seine Fähigkeit zu reagieren verringert wird. Nach Meinung anderer Autoren werden die für die Esterbildung notwendigen Fettsäuren außer Kurs gesetzt. Diese Fragen sind noch nicht endgültig geklärt.

Zahlreiche andere physiologische und biochemische Rollen sind den Gallensalzen zugeschrieben worden. Sie regen die Gallensecretion an. CHABROL (25) hat gezeigt, daß Cholsäure, wenn sie in einer Dosis von 0,05 g/kg Körpergewicht zugeführt wird, beim Hund die stündliche Menge der Taurocholatscheidung auf das Fünfzehnfache (von 40 auf 630 mg) und die des Cholesterins auf das Fünffache (von 2,4 mg auf 12 mg) ansteigen läßt. BARGETON (3) stellte fest, daß die choleretische Wirkung der Gallensalze eine einfache logarithmische Funktion der zugeführten Dosis ist. Die Werte der experimentell gefundenen Konstanten für die verschiedenen Gallensalze führen zu dem Schluß, daß die injizierten Substanzen sehr rasch in der Leber gebunden werden und ihre Konzentration im Lebergewebe die Höhe der Gallenausscheidung reguliert.

Die Gallensalze verstärken die antitoxische Fähigkeit der Leber gegenüber metallischen Giften, erhöhen die Oxydationsvorgänge und unterstützen das Drüsengewebe der Leber gegen toxische Einwirkungen und celluläre Störungen (Nekrose, Verfettung). Die Dehydrocholsäure begünstigt die Bildung der Schwefelsäureester (eine wichtige Entgiftungsfunktion) und beschleunigt die Bilirubinausscheidung (23).

Die Gallensalze besitzen auch eine peristaltische Wirkung (BRUCKE (20)), die nicht nur auf den Darm, sondern ebenfalls auf die Blase und vielleicht sogar auf die Eisleiter einwirkt.

Auf biochemischer Ebene scheinen die Gallensalze das Leberglykogen zu vermehren. Sie aktivieren die Nucleotidasen, die Xanthinoxidasen, die Citronensäuredehydrogenase, hemmen jedoch das Pepsin und die Phosphatasen aus Serum und Knochen.

bunden werden, Epimerisation der Hydroxylgruppe an C3 und Verkürzung der Seitenkette. Einen der möglichen Mechanismen, durch welchen diese Umwandlungen stattfinden konnten, hat SCHÖNHEIMER (76) beschrieben der in vitro Cholesterin in Lithocholsäure übergeführt hat. Die Doppelbindung $\Delta^{5,6}$ verschiebt sich nach $\Delta^{4,5}$, wenn die Hydroxylgruppe zur Ketogruppe oxydiert wird. Die darauffolgende Reduktion der so gebildeten 3-Keto $\Delta^{4,5}$ -Cholansäure greift an der Doppelbindung und der Ketogruppe an. Dabei entsteht eine Mischung von Isomeren, von denen ein Isomeres genau der Lithocholsäure entspricht. In der Abbildung 149 (nach BERGSTROM (11)) sind diese Umwandlungen zusammengefaßt.

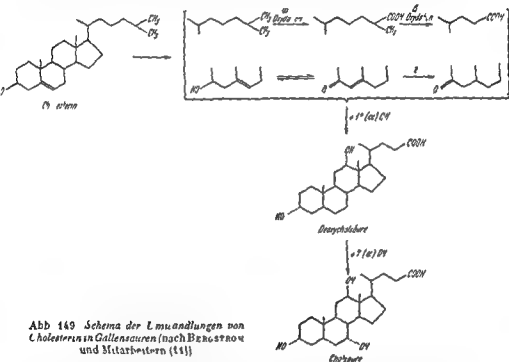


Abb 149 Schema der Umwandlungen von Cholesterin in Gallensäuren (nach BERGSTROM und Mitarbeitern (11))

Nach THANNHALLER wird die ketoform im Verlauf des enterohepatischen Kreislaufes und zwar unter dem Einfluß von Bakterien im Darm, durchlaufen. Die Kutzung der Seitenkette kann experimentell durch die Ausatmung von $^{14}\text{CO}_2$ nach Zufuhr von an C 26 markiertem Cholesterin bewiesen werden, während nach Injektion von ^{14}C 4 Cholesterin keine Radioaktivität in der Atemluft festgestellt wird (CHAIKOFF und Mitarbeiter (30)).

Die Klärung der Frage, ob die Cholsäure ein Intermediärprodukt oder das Endprodukt der Biosynthese der Gallensäuren darstellt, wurde durch zwei verschiedene Methoden angegangen. Nach intraperitonealer Injektion von Lithocholsäure, die in der Carboxylgruppe markiert war (^{14}C 24 Lithocholsäure) zeigten BERGSTROM und seine Mitarbeiter (12), daß sich nach 24 Stunden die Radioaktivität in Wand und Lumen des Darmes befindet, bei Tieren, bei denen eine Gallenfistel angelegt war, um die Einwirkung der Darmbakterien auszuschließen, wurde die Radioaktivität einige Stunden nach der Injektion fast vollständig in der Galle wiedergefunden. Die chro-

Pathologische Physiologie der Gallensalze und ihre klinische Bedeutung

Die Gallensalze spielen bei gewissen pathologischen Zuständen eine wichtige Rolle im Stoffwechselgeschehen. Im Verlauf von Verschluß oder Parenchymikterus sind die Gallensäuren eng mit dem Stoffwechsel des *Bilirubins* verbunden (S 804). Sie scheinen diesem Farbstoff im Blutserum seinen direkten Charakter zu verleihen, auch treten sie immer gleichzeitig mit dem Bilirubin im Harn auf (cholurische oder bilirubinurische Ikterusformen). Im Gegensatz dazu fehlen sie stets in Blut und Harn von kranken mit hämolytischem Ikterus (acholurische oder stercobilinurische Ikterusformen). Selbst wenn man nicht annimmt, daß die Gallensalze auf das Verhalten des Bilirubins einen unmittelbaren Einfluß ausüben, muß man dennoch erkennen, daß zwischen der Anwesenheit von Gallensalzen, dem direkten Bilirubin des Serums und der Bilirubinurie eine direkte Beziehung besteht.

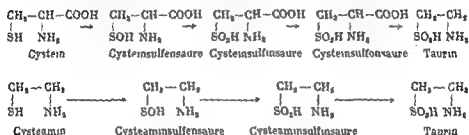
Einige der Beziehungen zwischen dem Cholesterin und den Gallensalzen wurden bereits beschrieben. Weiterhin vermuten FRIEDMAN und seine Mitarbeiter (54) daß die Hypercholesterinämie sekundär durch Hypercholämie entsteht, dem entspricht daß ROSEMAN (74) eine Anhaufung von Gallensäuren im Blut Nephrosekranker festgestellt hat. Analoge Befunde wurden an Ratten erhoben, bei denen man durch ein antirenales Serum eine Nephrose erzeugte. Weiterhin beschleunigt bei diesen Tieren die orale Zufuhr von Natriumchoolat die Abnahme der Cholesterinämie, welche dem nach der Injektion des antirenales Serums zunächst erhöhten Cholesterinspiegel folgt.

Die hämolytische Wirkung der Gallensalze ist seit langem bekannt und ihr Mechanismus teilweise aufgeklärt. Vermuthlich verbinden sich die Gallensalze mit den proteinartigen Bestandteilen des Zellstromas und zerstören sie dadurch. Wie kann man jedoch erklären, daß bei ikterischen Patienten, deren Serum Gallensalze enthält, keine Hämolyse auftritt? LECOURT DU NOUY nahm an, daß die Gallensalze von den Serumproteinen adsorbiert werden, aber TAYEAU (89) hat gezeigt, daß die Menge der Gallensalze, die ein normales Serum binden kann (2,5—3 mg%) geringer ist als diejenige, die im Serum mancher ikterischer Patienten vorkommt. Er erklärt die Abwesenheit der hämolytischen Wirkung durch die Annahme, daß die Gallensalze sich mit den Proteinen verbinden und die Stellen einnehmen, die in den Lipoproteinen normalerweise von den Lipoiden besetzt sind (88). TAYEAU (86) hat tatsächlich festgestellt, daß man aus ikterischem Serum, das reich an Gallensalzen ist, einen großen Teil der Lipoiden mit Äther ausschütteln kann, was bei normalem Serum nicht der Fall ist (ЧАРОВНАТ (36) hat einen Koeffizienten der Ätherextrahierbarkeit vor geschlagen). Zusätzlich zu dieser an sich ausreichenden Erklärung hat man angenommen, daß die Lipoiden und das Cholesterin, die im Serum von Gelbsüchtigen häufig vermehrt sind, eine antihämolytische Wirkung ausüben. In neuerer Zeit hat CHARBONNIER gezeigt, daß das Bilirubin der Zerstörung der Erythrocyten durch die Gallensalze entgegenwirkt. Nach diesem Autor handelt es sich nur um einen Sonderfall eines allgemeinen Antagonismus zwischen Gallensalzen und Bilirubin, der unter zahlreichen anderen Bedingungen ebenfalls beobachtet werden kann (DEYSSOV und CHARBONNIER (43)).

Konjugation der Gallensäuren

Die Konjugation der freien Gallensäuren, die aus dem Cholesterin gebildet wurden, geschieht durch Amidbindung mit Glycin, das im Körper im Überschuß vorhanden ist, oder mit Taurin, das entsteht, wenn freie Gallensäuren auftreten. Durch vermehrte Zufuhr von Cholsäure kann beim Tier ein Mangel an Cystein und Methionin den physiologischen Vorläufern des Taurins, erzeugt werden.

VIRVET und DOSTER (92) haben gezeigt, daß Cystin und Cystein beim Hund in Taurin und Taurocholsäure umgewandelt werden, das gleiche gilt von der Cysteinsulfonsäure, von der Cysteinsäure (94) und vom Cysteamin (93). Beim Menschen mit Gallendrainage hat ELDJARY (47) gefunden, daß die Radioaktivität von ^{35}S markiertem Cysteamin zu 64% im Taurin aufgefunden wird. Die Reaktionen, welche die Bildung von Taurin erklären, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:



Der Mechanismus der Konjugation der Gallensäuren ist erst teilweise erforscht. Nach BERGSTROM und GLOOR (9) kann sie in Homogenaten aus menschlicher Leber *in vitro* erfolgen. BREMER (18) hat durch Inkubation von Glycin oder Taurin mit Lebermicrosomen in Anwesenheit des zellfreien Überstehenden des Homogenats die Tatsache bestätigt. Er konnte weiterhin zeigen (19), daß das Überstehende durch Coenzym A und ATP ersetzt werden kann und hat die Existenz eines Zwischenproduktes, Cholyl CoA bei der Bildung der Amidbindung angenommen. SIEPSTEIN und MURRAY (81^{bu}) haben diese Annahme bestätigt. Cholyl CoA bewiesen. Die Ergebnisse der endgültigen Oxydation der Schwefelverbindung zu Taurin wurde dann zu einem Zeitpunkt stattfinden, in dem die Verbindung mit der Cholsäure bereits besteht.

Bildungsort der Gallensäuren

Der hepatische Ursprung der Gallensäuren dürfte außer Zweifel stehen. MINAKOWSKI und NAUMANN haben bewiesen, daß nach Exstirpation der Leber die Gallensäuren nicht im Kreislauf erscheinen, wie dies der Fall sein mußte, wenn die Leber nur eine Ausscheidungsrolle hätte. WHIPPLE und HOOPER haben festgestellt, daß nach der Herstellung einer Falschen Fetalhepatekulturen die Gallensäuren in der Leber gebildet werden. Lebergifte, wie Tetrachlorkohlenstoff, gehemmt wird.

Bezüglich der Rolle, welche die Kupfferschen Zellen einerseits und die Leberzellen andererseits spielen, ist das Problem noch nicht restlos gelöst, vermutlich sind beide

aber erst, wenn man den Gallensalzspiegel mit dem Spiegel der Farbstoffe und Lipoiden vergleicht, auch ist es notwendig, die Bestimmungen in gewissen Zeitabständen während der Krankheit zu wiederholen, um Verlaufskurven zu gewinnen

Es sei daran erinnert, daß durch die Phosphorvanillinreaktion (S 706) eine Cholangämie normalerweise nicht festgestellt werden kann und der Gehalt des Serums an indirektem Bilirubin dabei 0,2—0,5 mg% nicht überschreitet. In der Choledochusgalle liegt der Spiegel des Bilirubins welches nun direkt ist, zwischen 50 und 200 mg%, der der Gallensäuren zwischen 300 und 500 mg%

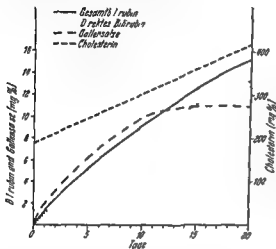


Abb 150 Das Verhalten von Bilirubin Gallensäuren und Cholesterin bei Verschlussikterus durch Pankreaskarzinom (nach FALLOT (50))

Der Verschlussikterus wird durch den Übertritt von Lebergalle in den Kreislauf charakterisiert. Beim Pankreaskarzinom gelangt überhaupt keine Galle mehr in den Darm, das direkte Bilirubin und die Gesamtlipide im Blut steigen fortlaufend an, während die Gallensäuren rasch ein Maximum erreichen, das zwischen 80 und 120 mg% liegt (Abb 150). So besteht ein starkes Mißverhältnis zwischen dem geringen Gallensäuregehalt des Blutes und der großen normalerweise in der Galle ausgeschiedenen Menge (Tab 93). Kommt dieses Verhalten wirklich durch eine Insuffizienz der Leber zu Stande? Vor allem zu Beginn eines Verschlussikterus scheint dies nicht der Fall zu sein. Die Gallensalze

häufen sich in den Leberkanälchen, der Gallenblase und dem erweiterten Choledochus an und gelangen nur zu einem kleinen Teil in den Kreislauf. Galle, die man im Verlauf einer Drainage erhält, zeigt einen Gallensäuregehalt, der höher als der normale ist (Tab 94). Entsprechende experimentelle Befunde hat CHABROL (32) erhalten. Nach Choledochusligatur nehmen die Gallensalze vor allem in der Leber zu, in sehr geringem Maße auch in gewissen Organen wie dem Pankreas, der Milz, den Nieren, den Lungen, dem Herzen und der Muskulatur. Bei langdauernder chirurgischer Drainage nimmt der Gallensalzgehalt der Galle laufend ab. Zur Erklärung dieser Tatsache sind mehrere Hypothesen herangezogen worden: Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes mit Verlust der Gallensalze auf Lymph- und Blutwegen, sekundäre Schädigung der Leberzelle, Verringerung der Biosynthese der Gallensalze durch die Carcinomkachexie. An all diesen Hypothesen ist etwas Wahres. Besonders in Fällen nicht carcinomatöser Verschlüsse (bei Pankreatitiden) bleibt die Menge der durch die Drainage ausgeschiedenen Gallensalze solange erhöht, als der Kranke seinen guten Allgemeinzustand aufrechterhalten kann.

Bei Cholelithiasis mit Ikterus ist die Cholangämie weniger deutlich als bei vollständigen Verschlüssen durch neoplastische Kompressionen, außer in den verhältnismäßig seltenen Fällen mit in den Choledochus eingeklemmtem Stein. Wenn die Lithiasis durch eine Cholangitis kompliziert wird, zeigt die Cholesterinämie die Tendenz abzufallen, während die Cholangämie bestehen bleibt und immer den Schwankungen des Ikterus folgt.

auf 53 mg % \pm 0.26 Gewisse Organe des Hundes enthalten nach CORRET (41) Gallensäuren Vor allem die Leber dann Lunge Muskel Niere und Pancreas in der Reihenfolge ihrer Konzentration die Nebenniere enthält überhaupt keine Gallensäure im Gegensatz zum Gelbkörper des Rinderovars (CHARONNAT) BARIETY (4) hat Organe mit stark verdünnten Lösungen (1:5000) von Gallensalzen inkubiert und gezeigt daß nur die Leber meßbare Mengen verwertet Außer im Chymus des Dünndarms findet man selbst im Verlauf eines Retentionsikterus Gallensalze weder im Liquor cerebrospinalis noch im Pankreassaft

Die wesentliche physiologische Rolle der Gallensalze ist die Sicherung der Lipolyse im Darm Dort wirken sie gemeinsam mit der Lipase des Pankreassaftes wie dies bereits CLAUDE BERNARD gezeigt hat Beim Kaninchen mündet der Ductus pancreaticus 10 cm unterhalb des Choledochus in den Darm, die Fetttropfchen des Darmes zwischen den Mündungen der beiden Kanäle sind nach fettreicher Kost niemals durchscheinend Das gleiche gilt wenn man den Choledochus unterhalb des Pankreaticus einpflanzt Die Lipolyse beginnt also nur wenn Galle und Pankreassaft zusammenkommen Die Gallensäuren begünstigen die Emulsion der Fetttropfchen durch Verringerung der Oberflächenspannung an den Grenzflächen zwischen Wasser und Fett Damit erhöht sich die Angriffsfläche der Fette erheblich Weiterhin besitzen die Gallensäuren eine hydrotrope Wirkung d. h., sie bringen die Fettsäuren in Lösung ebenso die Erdalkaliseifen und das Cholesterin Sind diese Verbindungen in Lösung gegangen so begünstigen sie ihrerseits die Emulsionsbildung durch ihre eigene Wirkung auf die Oberflächenspannung Die Gallensalze und besonders die Cholate sind auch spezifische Aktivatoren der Pankreaslipase die in ihrer Abwesenheit fast wirkungslos ist Ebenso ist ihre aktivierende Wirkung auf die Magenlipase eindeutig dagegen wirken sie nicht auf das fetthydrolysierende Ferment des Darmes Diese Eigenschaften der Gallensalze zeigen ihre essentielle Rolle bei der Fettersorption Es scheint indes unwahrscheinlich daß die Fettsäuren die Schleimhaut in Komplexen mit den Gallensalzen (Choleinsäure) durchwandern da diese Komplexe für die Schleimhaut zu sauer wären Mit FRAZER (53) muß man annehmen daß die Fette dann resorbiert werden wenn Gallensäuren freie Fettsäuren Mono- und Diglyceride im Lumen des Darmes vorliegen

Die Gallensalze nehmen am Stoffwechsel der Lipide aktiv teil, sie begünstigen nicht nur ihre intestinale Verdauung sondern beteiligen sich auch an ihren Umwandlungen im Bereich der Leber und des Blutes MACHEBOEUR hat die Hypothese aufgestellt daß die Gallensalze an der Bildung der Lipoproteine (*ceanapies lipidoprotéuliques*) mitwirken Die Lipide aus der Verdauung vereinigen sich mit den Proteinen und den Gallensalzen der Leber zu labilen Assoziaten, die, ehe sie in den Kreislauf gelangen sich durch Eliminierung der Gallensalze stabilisieren MACHEBOEUR hat in vitro solche Assoziate dargestellt indem er Proteine Fettsäuren und Gallensalze mischte die Gallensalze vertrieb er durch Dialyse und ein echtes lösliches Lipoprotein blieb zurück (67) Umgekehrt hat CHARONNAT (36) gezeigt daß der Zusatz von Natriumcholat zu normalem Serum zu einer vollständigen Verdrängung des Cholesterins aus seiner Bindung an Eiweiß führt Dadurch wird das Cholesterin ätherextrahierbar ohne vorhergehende Einwirkung von Alkohol oder anderen die Lipide aus den Lipoproteinen freisetzenden Substanzen Im Gegensatz zum Cholesterin werden die Phosphatide des normalen Serums nicht durch Gallensalze verdrängt (87) BLANQUET und TAYEAU (88) haben gezeigt, daß lipidfrei gemachte Seren an ihren Proteinen viel mehr Gallensalze binden können als normale

Diagnose bestimmen, die allein durch die Biopsie und manchmal durch Cholecystotomie mit anschließender Cholangiographie gesichert werden kann. Im Vorübergehen sei bemerkt, daß ein Eingriff nur ein geringes Risiko darstellt, solange Hypercholesterinämie und Cholelämie bestehen. Im übrigen klingt der Ikterus in den meisten Fällen nach mehreren Wochen oder Monaten von selbst ab und wie bei der normal verlaufenden Hepatitis geht der Rückgang der Cholelämie dem Verschwinden der Farbstoffe voraus.

Tabelle 95 *Gehalt des Blutes an Gallensäuren und Cholesterin bei Ikterus gravis und nicht biliaren Lebercirrhosen sowie bei Verschlúßikterus (nach CHABROL (26))*

Ikterus gravis und Cirrhosen (außer biliaren Formen)		Ikterus durch Verschlúß des Choledochus	
Gallensäuren mg%	Cholesterin mg%	Gallensäuren mg%	Cholesterin mg%
240	71	64	166
0	58	64	18
Spuren	83	88	187
0	78	96	300
0	46	56	300
48	166	110	350
Spuren	88	32	300
Spuren	83	24	250
Spuren	50	72	200
Spuren	50	96	250
0	93	88	114
Spuren	115	96	300
Spuren	68	104	300

Der Rückgang der Gallensalze, den wir bis jetzt als ein Vorzeichen der Heilung des infektiösen Ikterus geschildert haben, hat bei der Entwicklung des *Ikterus gravis* und

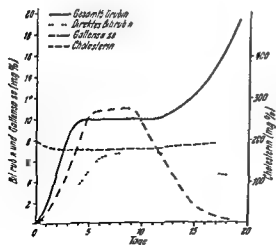


Abb 152 *Das Verhalten von Bilirubin, Gallensalzen und Cholesterin bei Ikterus gravis (nach FALLOT (50))*

der posthepatitischen Cirrhose eine völlig andere Bedeutung. In solchen Fällen wird die Prognose äußerst schlecht. Der Rückgang der Cholelämie wird von einem Verschwinden der Gallensäuren aus dem Harn und einem Abfall der Bluthypoide sowie einer wesentlichen Erhöhung des indirekten Bilirubins begleitet (Abb 152). Gewöhnlich kommt es wenig später zum Tod im Coma hepaticum.

Im Verlauf ikterigener Septikämien und ikterohämorrhagischer Spirochätosen fehlt die Cholelämie in der Regel. Wie beim schweren Virusikterus steht dieser Abwesenheit ein stark erhöhter Gehalt an

auf 5,3 mg % \pm 0,26 Gewisse Organe des Hundes enthalten nach COTTER (41) Gallensäuren Vor allem die Leber dann Lunge Muskel Niere und Pancreas in der Reihenfolge ihrer Konzentration, die Nebenniere enthält überhaupt keine Gallensäure im Gegensatz zum Gelbkörper des Rindes (CHABOVAT) BARIETY (5) hat Organe mit stark verdünnten Lösungen (1:5000) von Gallensalzen inkubiert und gezeigt daß nur die Leber meßbare Mengen verwertet Außer im Chymus des Dünndarms findet man selbst im Verlauf eines Retentionsikterus Gallensalze weder im Liquor cerebrospinalis noch im Pankreas saft

Die wesentliche physiologische Rolle der Gallensalze ist die Sicherung der Lipolyse im Darm Dort wirken sie gemeinsam mit der Lipase des Pankreassaftes, wie dies bereits CLAUDE BERNARD gezeigt hat Beim Kaninchen mündet der Ductus pancreaticus 10 cm unterhalb des Choledochus in den Darm die Fetttropfen des Darmes zwischen den Mündungen der beiden Kanäle sind nach fettreicher Kost niemals durchscheinend Das gleiche gilt wenn man den Choledochus unterhalb des Pankreaticus einpflanzt Die Lipolyse beginnt also nur wenn Galle und Pankreassaft zusammenkommen Die Gallensäuren begünstigen die Emulsion der Fetttropfen durch Verringerung der Oberflächenspannung an den Grenzflächen zwischen Wasser und Fett Damit erhöht sich die Angriffsfläche der Fette erheblich Weiterhin besitzen die Gallensäuren eine hydrotrope Wirkung d. h., sie bringen die Fettsäuren in Lösung ebenso die Erdalkalifeisen und das Cholesterin Sind diese Verbindungen in Lösung gegangen so begünstigen sie ihrerseits die Emulsionsbildung durch ihre eigene Wirkung auf die Oberflächenspannung Die Gallensalze und besonders die Cholate sind auch spezifische Aktivatoren der Pankreaslipase die in ihrer Abwesenheit fast wirkungslos ist Ebenso ist ihre aktivierende Wirkung auf die Magenlipase eindeutig dagegen wirken sie nicht auf das fettlydrolisierende Ferment des Darmes Diese Eigenschaften der Gallensalze zeigen ihre essentielle Rolle bei der Fettresorption Es scheint indes unwahrscheinlich daß die Fettsäuren die Schleimhaut in Komplexen mit den Gallensalzen (Choleinsäure) durchwandern da diese Komplexe für die Schleimhaut zu sauer wären Mit FRAZER (53) muß man annehmen daß die Fette dann resorbiert werden wenn Gallensäuren freie Fettsäuren Mono und Diglyceride im Lumen des Darmes vorliegen

Die Gallensalze nehmen am Stoffwechsel der Lipide aktiv teil sie begünstigen nicht nur ihre intestinale Verdauung sondern beteiligen sich auch an ihren Umwandlungen im Bereich der Leber und des Blutes MACHEROELF hat die Hypothese aufgestellt daß die Gallensalze an der Bildung der Lipoproteine (cénoses lipidoprotéidiques) mitwirken Die Lipide aus der Verdauung vereinigen sich mit den Proteinen und den Gallensalzen der Leber zu labilen Assoziaten die ehe sie in den Kreislauf gelangen sich durch Eliminierung der Gallensalze stabilisieren MACHEROELF hat in vitro solche Assoziate dargestellt indem er Proteine Fettsäuren und Gallensalze mischte die Gallensalze vertrieb er durch Dialyse und ein echtes lipoides Lipoprotein blieb zurück (67) Umgekehrt hat CHABOVAT (36) gezeigt daß der Zusatz von Natriumcholat zu normalem Serum zu einer vollständigen Verdrängung des Cholesterins aus seiner Bindung an Eiweiß führt Dadurch wird das Cholesterin ätherextrahierbar ohne vorhergehende Einwirkung von Alkohol oder anderen die Lipide aus den Lipoproteinen freisetzenden Substanzen Im Gegensatz zum Cholesterin werden die Phosphatide des normalen Serums nicht durch Gallensalze verdrängt (87) BLANQUET und TAYPAL (48) haben gezeigt, daß lipoidfrei gemachte Seren an ihren Proteinen viel mehr Gallensalze binden können als normal

Literaturverzeichnis

- 1 AHRENS, E H, und CRAIG, L C J Biol Chem 195 (1952), 763 — 2 ANDREWS E, SCHOENHEIMER, R, und HRDINA, L Proc Soc Exper Biol Med 28 (1931), 947, 29 (1932), 28 — 3 ANNEGERS, J H Zitiert nach FREEMAN, S Ann Rev Physiol 8 (1946) 169 — 4 BARIETY, M Dessels biliaires Méthodes de caractérisation Etude Physio clinique Thèse Med Paris 1927 — 5 BARGETON, D 17 Internationaler Kongreß für Physiologie,

0 BERGESEN S und STONE H Astachem Scand 2 (1957) 4400 — 40 BERGESEN S

- LEHNARTZ Physiologische Chemie Die Stoffe Berlin, Göttingen, Heidelberg 1951 — 21^{ste} CAREY J B jr Science 123 (1956), 892 — 22 CAREY, J B, und BLOCH H S J Laborat Chn Med 44 (1954), 486 — 23 CARRATALA, R Rev méd municip (1947) Zitiert nach Arch mal profess méd 11 (1950), 101 — 24 CHABROL, E Les Ictères Paris 1932 — 25 CHABROL, E Bull Soc thérapeutique Séance solennelle du 18 oct Paris 1934 — 26 CHABROL, E Presse méd 88, 89 (1910), 897 — 27 CHABROL, E Dthl med facult des scs bulzues Paris 1911 — 28 CHABROL, E

HABROL, E,

E, BOSZOR

HABROL, E,

HABROL, E,

3 CHABROL,

134) 834 —

CHAIKOFF,

KINS, G M,

152), 413 —

rd BLONDE,

B Compt

n -4

1111011111
17 110101 4007

expet math Pharmak

H

J

Abbau der Gallensäuren

Es ist gelegentlich angegeben worden, daß die Gallensäuren auf Grund ihrer Verwandtschaft mit den Steroiden in gewisse Hormone umgewandelt werden konnten. Heute scheint es nachgewiesen, daß nahezu die Gesamtheit aller Gallensäuren die nicht mehr in den enterohepatischen Kreislauf zurückkehren im Darm abgebaut werden. Eine tiefgreifende Zerstörung des Moleküls findet jedoch nicht statt, nach Zufuhr von ^{14}C markierten Gallensäuren wird kein $^{14}\text{CO}_2$ ausgeatmet.

LIVSTEDT und NORMAN (66) haben festgestellt, daß bei der Ratte nahezu die Gesamtheit der Radioaktivität im Stuhl erscheint, wenn man Gallensäuren, die an C 25 markiert sind, intraperitoneal injiziert, die Konzentration bei der Ausscheidung gestattet die Bestimmung der Halbwertszeit dieser Verbindung zu 2 bis 3 Tagen. Die Taurocholsäure, die immer in der Galle vorliegt, wird im Stuhl nicht wieder aufgefunden, sie unterliegt zwei Umwandlungen: Hydrolyse der Amidbindung und Modifikation der freigesetzten Cholsäure. Beim Kaninchen das Cholesterin in Chol- und Deoxycholsäure umwandelt die mit Glycin konjugiert werden können, findet man im Stuhl weder Glycocholsäure noch Glycodeoxycholsäure, jedoch sterolartige Verbindungen, die noch nicht identifiziert werden konnten (46).

Diese Umwandlungen erfolgen unter dem Einfluß der Darmflora, NORMAN (71) hat nachgewiesen, daß bei Ratten denen Terramycin oder Sulfatyl, ein Sulfonamid, zugeführt wurde, der größte Teil der markierten Gallensäuren in den Faeces als Taurocholsäure (75—95%), Glycocholsäure (2—10%) und Cholsäure (1—15%) wieder gefunden werden. Dies beweist, daß Zerstörung oder Hemmung der Darmbakterien durch Antibiotica die Hydrolyse und Umwandlung der Gallensäuren wie sie normalerweise in Anwesenheit von Darmbakterien beobachtet werden, verhindern.

Schon früher hatten HUGHES und SCHMIDT die Rolle der Darmbakterien im Abbau der Gallensäuren bewiesen. Nach HUGHES (61) soll die Umwandlung der Cholsäure im Coecum geschehen. Beim Versuchstier findet keine Zerstörung der Cholsäure statt, wenn das Coecum entfernt wird, 93% der Cholsäure, die direkt ins Coecum injiziert wird, verschwindet in 24 Stunden aus dem Organismus. Inkubation von Cholsäure in Gegenwart von Coecumschleimhaut führt zur Zerstörung der Säure.

Streptococcus alkaligenes nachgewiesen. In neuerer Zeit haben GRUBB und NORMAN gewisse Stämme von Clostridien und Enterococcen isoliert, die die Fähigkeit haben, die konjugierten Gallensäuren zu hydrolysieren.

Die Gallensäuren, die den enterohepatischen Kreislauf verlassen, werden also durch bestimmte Bakterien hydrolysiert und die freien Säuren werden im Coecum in ketonartige Abkömmlinge umgewandelt, die ihrerseits mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Der heutige Stand unserer Kenntnisse gestattet keine Entscheidung darüber, ob diese Produkte des Gallensäureabbaues eine physiologische Rolle spielen oder einfache Ausscheidungsprodukte ohne biologischen Wert sind.

Es bleibt die Rolle der Gallensalze bei der Bildung von *Gallensteinen* zu erläutern. Nach der Lehre von BOICHARD bewirken die Gallensäuren zusammen mit den Fettsäuren, daß das Cholesterin in Lösung gehalten wird, ihr Mangel führt zur Ausfällung dieses Steroids. CHAUFFARD hat diese Theorie wieder aufgenommen und fortentwickelt (39). Er nahm an, daß die Leber von Patienten mit Gallensteinen unfähig ist, Cholesterin in Gallensäuren umzuwandeln. Dies wurde die Verringerung des Verhältnisses $\frac{\text{Gallensalze}}{\text{Cholesterin}}$ erklärt und die Tatsache, daß Cholesterin in der Gallenblase nicht in Lösung bleibt. ASCHOFF hat vor allem eine selektive Resorption der Gallensalze in der Umgebung der Gallenblase für die Erklärung der Bildung großer solitärer Steine herangezogen. ANDREWS und seine Mitarbeiter (2) haben gefunden, daß das Verhältnis $\frac{\text{Gallensalze}}{\text{Cholesterin}}$ in der Galle von Steinträgern, die im Verlauf chirurgischer Interventionen gesammelt wurde, im Mittel 3,4 beträgt und haben ihre Ergebnisse mit denen von NEWMAN verglichen, der in der autopsisch gesammelten Galle von Personen ohne Steine ein Verhältnis von 16 fand. CHABROL und seine Mitarbeiter (31) erkennen diese Werte nicht an. Sie haben in 300 Sondengallen Verhältnisse zwischen 3,1 und 9,3 bei Normalen und zwischen 3,6 und 7 bei Steinträgern gefunden. Diese Ergebnisse sind durch *in vitro* Versuche erhärtet. Um eine geringe Menge Cholesterin aufzulösen, werden sehr konzentrierte Lösungen von Gallensalzen benötigt, da die Löslichkeit des Cholesterin dem Quadrat der Gallensalzkonzentration proportional ist. Enlich können Gallen mit gleichgroßem Gehalt an Gallensalzen verschieden große Mengen Cholesterin auflösen. In der Galle kommen also auch noch andere Faktoren vor, die in der Lage sind, das Steroid löslich zu machen. So dürfte die Annahme verfrüht sein, daß die Gallensalze eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Cholelithiasis spielen. Es scheint wahrscheinlich, daß das Cholesterin und die Gallensalze der Störung des kolloidalen Gleichgewichtes, die in der Galle von Steinkranken häufig ist, zwar unterworfen sind, aber nicht durch ihren Mangel oder Überschuß hervorrufen (CHABROL (28)).

Weiterhin ist bei der Betrachtung der pathologischen Physiologie des Stoffwechsels der Gallensäuren zu beachten, daß im Verlauf von Verschlukterus die fettlöslichen Vitamine aus dem Darm nicht mehr resorbiert werden, wodurch es zu ernstem Mangelzuständen kommen kann. So führt der Vitamin K Mangel bei Patienten mit Verschlukterus zu diffusen Blutungen. Früher konnten solche Blutungen chirurgische Eingriffe an den Gallenwegen in Frage stellen, heute werden sie durch die parenterale Zufuhr von Vitamin K korrigiert. Vitamin D Mangel ist vielleicht die Ursache der Skelettentkalkungen, die bei Ikteruskranken beobachtet werden, deren Krankheit meist über Monate oder Jahre hinzieht.

Im Verlauf langdauernder Ikterusformen können die Gallensalze Nierenveränderungen hervorrufen, die durch eine fettige Degeneration der Zellen und eine Pigmentierung der Epithelien der Tubuli contorti charakterisiert sind. Man hat den Gallensalzen auch eine verlangsamende Wirkung auf das Herz zugeschrieben, darf es deshalb jedoch kaum als Digitalis des gewundenen Herzens ansprechen.

Das Interesse der Untersuchungen über Gallensalze erstreckt sich jedoch nicht ausschließlich auf die pathologische Physiologie. Ihre Bestimmung im Blutserum soll dem Kliniker in diagnostischen und prognostischen Problemen bei Krankheiten der Leber orientieren. Vor allem CHABROL und seiner Schule verdanken wir wichtige Beiträge über diesen Abschnitt der Pathologie der Leber (14, 21, 27, 30). Schlüsse, welche man aus der Bestimmung der Gallensalze zieht, erhalten ihren vollen Wert

Tabelle 3a. Gehalt der Blaugalle an Gallensäure und Cholesterin bei Patienten mit Verschlussikterus und bei nichtikterischen Personen (mg %)o)

	Cholesterin	Gallensäuren
Personen ohne Ikterus	166	280
	64	500
	93	800
	115	1200
	375	1025
	96	1600
Personen mit Ikterus	500	7000
	187	4800
	300	8000
	55	7400
	55	4800
	55	180
	166	3400
	45	800
	45	3200
	256	1200
	115	520
	18	3200
	107	180
	100	1800

Auch bei der Hepatitis zeigen die Gallensäuren im Blut ein typisches Verhalten. In 50% der Fälle ist der Gallensalzgehalt des Blutes ebenso frühzeitig und stark erhöht wie bei Verschlussikterus durch Carcinome. Verglichen mit dem Verhalten der Lipide und Gallenfarbstoffe ist die Erhöhung sogar relativ starker. CHABROL und BLANCHON (14) haben schon früher darauf hingewiesen, daß dieses Verhalten welches indes nur während der ersten zwei oder drei Krankheitswochen beobachtet wird den infektiösen Ikterus (Hepatitis) abzugrenzen gestattet (Abb. 151). Im weiteren Verlauf nimmt der Gehalt an Gallensalzen ab, noch bevor die Gelbsucht verschwindet. Dies ist der Augenblick, in dem die Bilirubinurie von der Urobilinurie abgelöst und die Haycock Reaktion im Harn negativ wird.

Unter bestimmten allerdings seltenen Umständen erinnert das Verhalten der Gallensäuren bei der Hepatitis an das bei mechanischem Verschluss der Gallenwege, dies ist der Fall, wenn der Ikterus lang anhält. Dann müssen die klinischen Unterschiede und insbesondere die Abwesenheit einer Lebertvergrößerung die

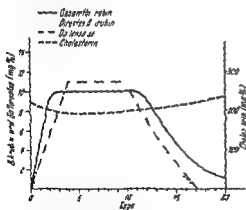
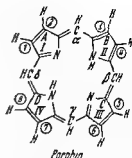


Abb. 151. Das Verhalten von Bilirubin, Gallensäuren und Cholesterin bei gutartigem Verlauf einer Hepatitis (nach FALLOT (50)).

Wenn der Tetrapyrrolring durch Zwischenschaltung einer vierten Methinbrücke geschlossen wird entsteht ein Porphyrinfarbstoff dessen Formelskelett das *Porphin* darstellt

Die vier Pyrrolkerne werden entweder von I—IV nume-
riert (H. FISCHER und ORTH (57)) oder durch die Buch-
staben A, B, C, D gekennzeichnet (WITTENBERG und SHE-
VIN (208)). Die Buchstaben α und β der Pyrrolkerne werden
durch die Zahlen 1—8 ersetzt

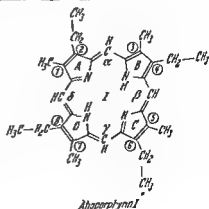


Die einzelnen Porphyrine unterscheiden sich durch Art und Anordnung der Seiten-
ketten die mehrere oder alle der Stellungen 1—8 einnehmen können. Tabelle 96 ent-
hält die Nomenklatur der wesentlichsten Porphyrine

Tab. 96 I. vulgarnamen und chemische Bezeichnungen der wichtigsten Porphyrine

	Vulgarnamen	Iso- merie- form	Chemische Bezeichnung
Gruppe mit vier Isomeren	Utioporphyrin	I	1 3 5 Tetramethyl 4 6 = tetraäthylporphin
	Utioporphyrin	III	1 3 5 8 Tetramethyl 2 4 6 = tetraäthylporphin
	Coproporphyrin	I	1 3 5 Tetramethylporphin 2 4 6 8 tetrapropionsäure
	Coproporphyrin	III	1 3 5 8 Tetramethylporphin 2 4 6 = tetrapropionsäure
	Uroporphyrin	I	Porphin 1 3 5 = tetraessigsäure 4 6 8 tetrapropionsäure
	Uroporphyrin	III	Porphin 1 3 5 8 tetraessigsäure 2 4 6 = tetrapropionsäure
Gruppe mit fünfzehn Isomeren	Deuteroporphyrin	IX	1 3 5 8 Tetramethylporphin 6 = dipropionsäure
	Mesoporphyrin	IX	1 3 5 8 Tetramethyl 2 = diäthylporphin 6 = dipropionsäure
	Hamatoporphyrin	IX	1 3 5 8 Tetramethyl 2 4 = diäthylporphin = dipropionsäure
	Protoporphyrin	IX	1 3 5 8 Tetramethyl 2 4 = diäthylporphin 6 = dipropionsäure

Ausgehend vom Porphin ergibt die Substitution der acht Pyrrolwasserstoffe durch vier Methylgruppen und vier Äthylgruppen die verschiedenen Isomeren des Utioporphyrins (Ihre Darstellung erfolgt allerdings durch Decarboxylierung der Uroporphyrine oder der entsprechenden Coproporphyrine). Es gibt vier Formeln für Utioporphyrin, die nicht zur Deckung gebracht werden können. Die Isomeren bezeichnet man mit I, II, III, IV. H. FISCHER hat gezeigt, daß nur die Porphyrine der Gruppe I und III in der Natur vorkom-



indirektem Bilirubin und eine Verringerung der Gesamthoide im Blut gegenüber Indes besteht doch ein Unterschied zwischen den beiden Krankheiten. Im Falle der Septikämien tritt die Cholangie überhaupt nicht auf weil die Ausscheidung der Gallensalze durch die Leber ausreicht während der Ikterus die Folge eines Überangebot an zerstörtem Hämoglobin ist und der Tod durch eine akute Nephritis und nicht durch eine Hepatitis hervorgerufen wird. Im Fall des schweren Virusikterus weist dagegen das Verschwinden der Gallensalze auf die akute Leberinsuffizienz mit völliger Unterdrückung der Gallenbildung hin.

Untersuchungen der Cholangie sind nicht nur bei ikterischen sondern auch bei subikterischen Kranken von Bedeutung. Wenn auch in Blut und Harn von Kranken mit familiärer Cholangie Gallensalze nur selten auftreten so werden sie beim longestalen hämolytischen Ikterus der durch Fragilität der roten Blutkörperchen und Erythroblastose gekennzeichnet ist häufig gefunden. CHABROL und COTTE haben dies festgestellt und daraus geschlossen daß bei letzterer Krankheit Leber und Gallenwege auf die Dauer nicht ohne Schädigung bleiben wie dies sonst allgemein angenommen wird. Andererseits weiß man daß das Serum dieser Kranken häufig direktes Bilirubin enthält was ebenfalls auf eine Beteiligung des hepatobiliären Systems hinweist.

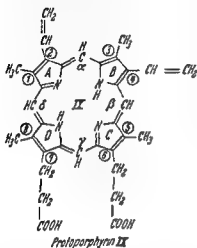
Cholangie und mäßig erhöhte Bilirubinämie die man manchmal im Verlauf einer Cholelithiasis ohne manifesten Ikterus sieht deuten beide auf eine geringgradig jedoch chronische Einengung des Choledochus hin.

Bei Patienten mit Cirrhose ist der Grad der Gallenretention immer nur gering (außer in den Fällen mit deutlichem Ikterus) so ist es z. B. bei der Laennec'schen Cirrhose ein Fehler den Zustand der Leberzelle nach ihrer Fähigkeit Gallen auszuscheiden zu beurteilen. Die Bestimmung der Gallensäuren in der Galle zeigt eine starke Verringerung ohne daß indes eine Vermehrung der Cholangie besteht. Eine Cholangie wird gefunden bei den wohlkompensierten Formen der hypertrophischen Cirrhosen mit Serumkonzentrationen die zwischen 3 und 5 mg% schwanken. Bei schweren Cirrhosen kommt es indes zu einer Verringerung der Gallenbildung.

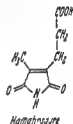
Betrachtet man diese Ergebnisse im Zusammenhang so gestatten sie die semilogische Bedeutung der Cholangie abzugrenzen. Sie klärt uns über Gallenfluß und Gallenbildung in der Leber auf. Das Verschwinden der Gallensäuren aus dem Blut bei ansteigendem Bilirubin ist ein ungünstiges Zeichen und kündigt das Auftreten einer degenerativen Hepatitis auf dem Boden einer Cirrhose oder eines infektiösen Prozesses an. Im Verlauf von Ikterusformen mit günstiger Prognose verschwinden die Gallensalze rascher als die Gallenfarbstoffe. Beim Kranken ohne Ikterus bedeutet das anhaltende Fortbestehen einer Cholangie eine Insuffizienz des Gallenabflusses ein Tatbestand der gewöhnlich als Folge eines infektiösen Ikterus beobachtet wird. Im Verlauf der Cirrhose hat die Cholangie eine prognostische Bedeutung. Ihr Auftreten ist ein Zeichen für eine Insuffizienz des Gallenabflusses ihr Verschwinden weist auf eine Schädigung der Leberzelle hin.

Protoporphyrin

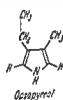
Zahlreiche Forscher wie NENCKI und ZALESKI, KUSTER (101), PILOTY und WILL STATTEN waren die Wegbereiter für die endgültige Aufklärung der Struktur des Protoporphyrins (Abb. 154) und des Häm, die auf analytischem Weg erhalten und durch die Synthese bestätigt wurde. Die Oxydation des Häm, einer komplexen Verbindung aus Eisen und Protoporphyrin durch Chromsäure führt hauptsächlich zur Hämatsäure, deren Struktur durch KUSTER aufgeklärt wurde (100). Nachdem die Tetrapyrrolnatur der Porphyrine bekannt war, ließ die Abwesenheit von Seitenketten an den α -C-Atomen der Hämatsäure vermuten, daß die Pyrrolkerne an dieser Stelle miteinander verbunden sind.



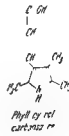
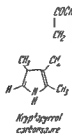
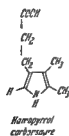
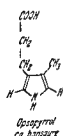
Weiterhin schloß man aus der Tatsache, daß die Ausbeute an Hämatsäure bei der Oxydation des Häm 50–60% betrug, daß die Hälfte des Moleküls von Hämatsäure gebildet wird.



Die Reduktion des Häm mit Jodwasserstoffsäure in essigsaurer Lösung nach NENCKI und ZALESKI (125) führte zu einer Mischung basischer Pyrrolverbindungen, in denen die β -Stellungen durch Methyl- und Äthylgruppen besetzt sind, und sauren Pyrrolverbindungen, die später durch PILOTY aufgeklärt wurden. Die Oxydation der basischen Verbindungen führte zu Methyläthylmaleinimid, die der sauren (Hämopyrrole) zu Hämatsäure.



Basische Pyrrolverbindungen



Saure Pyrrolverbindungen



Abb 154 *Protoporphyrinmethylester* dargestellt nach FISCHER

Die nächste Aufgabe bestand darin die *Stellung der Pyrrolkerne zueinander* aufzuklären. Die totale Synthese des Mesoporphyrins, die H. FISCHER und STANGLER (60) gelang, klärte die Stellung der basischen und sauren Pyrrole auf. Mesoporphyrin gibt aber im Gegensatz zu Protoporphyrin bei Chromsaureoxydation Methylallylmaleinimid. Der Unterschied zwischen den beiden Farbstoffen liegt deshalb in der Natur der basischen Pyrrole. Nachdem die Reaktion von Protoporphyrin zu Mesoporphyrin führt, hat H. FISCHER angenommen, daß die basischen Pyrrole des Protoporphyrins eine ungesättigte Seitenkette tragen, vermutlich die Vinylgruppe. Die Bestätigung dieser Hypothese geschah durch die *Totalsynthese von Protoporphyrin und Häm* (63) (Abb 156).

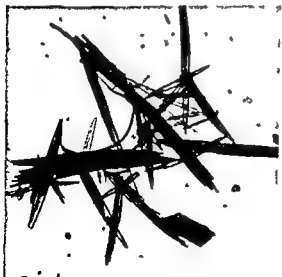


Abb 155 *Deuteroporphyrin ethylester* dargestellt nach FISCHER

Stoffwechsel der Blut- und Gallenfarbstoffe

Von

Pierre Fallot

Puisqu'on ne peut être universel et
savoir tout ce qui peut se savoir sur
tout, il faut savoir peu de tout. Car
il est bien plus beau de savoir quel
que chose de tout que de savoir tout
d'une chose.

BLAISE PASCAL

(Pensées sur l'Esprit XXXVII)

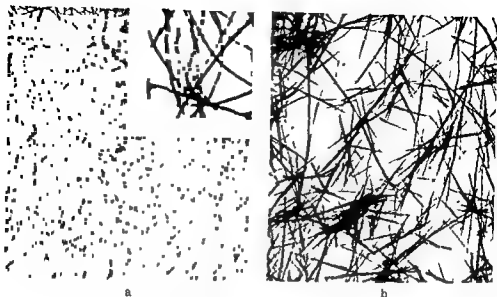


Abb 157 *Porphyrine aus dem Harn eines Kranken mit congenitaler Porphyrie*
 a) Uroporphyrin I methylester, b) Coproporphyrin I methylester

Coproporphyrine I und III

H FISCHER hat gezeigt, daß die Coproporphyrine sich mit Methanol zu Tetramethylestern (Abb. 157b) verbinden, daß ihre Decarboxylierung zu den entsprechenden Atioporphyrienen führt und daß ihre Chromsäureoxydation Hämatinsäure ergibt. Die Totalsynthese hat ihre Struktur bestätigt.

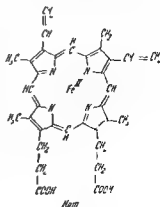
Konstitution des Hämoglobins

Hämoglobin ist ein Chromoprotein aus Ham und Globin

Ham

Der Ausdruck Ham wurde erstmals von ANSON und MIRSKY (4) gebraucht. Die prosthetische Gruppe des Hämoglobins ist ein Komplex aus zweiwertigem Eisen und Protoporphyrin und bei allen Wirbeltieren gleich.

Ionen in Protoporphyrin führt in der Praxis zur Bildung eines Komplexes mit dreiwertigem Eisen und einer Hydroxylgruppe, *Hämatin* (Abb. 164a) genannt *Hämin* (Abb. 164b), in dem dieser Komplex ein Halogen bindet, gibt die bekannten Reichmannschen Kristalle, die man erhält, wenn man Hämoglobin mit heißer Essigsäure in Anwesenheit von Natriumchlorid oder Natriumjodid behandelt.



Krankheiten die mit Stoffwechselstörungen des Hämoglobins und der Gallenfarbstoffe verbunden sind haben die Ärzte von altersher zum Nachdenken anregt Erst durch Beiträge von Forschern der verschiedensten Disziplinen sind unsere Kenntnisse über diese Probleme erweitert worden

HANS FISCHER dessen Meisterwerk durch die Totalsynthese des Hämins und des Bilirubins gekrönt wurde hat seinen Nachfolgern LEWIS RINGSTON SIEDEL WATSON eine breite Straße gebahnt Physikochemiker wie PALLING PERLTZ SVEDENBERG haben die Molekülstruktur des Hämoglobins und der damit verwandten Farbstoffe aufgeklärt

Reaktionen der Biosynthese und des Abbaues des Atmungsfarbstoffes sind heute dank der Zusammenarbeit der Schulen von RITTEBERG SHEVITZ und NELBERGER erforscht

Die physiologischen Untersuchungen von BARCROFT über die Atmungsfunktion des Hämoglobins und Arbeiten von VON MÖLLER MIRKOWSKI GILBERT und WATSON über die Entstehung und den Abbau der Gallenfarbstoffe haben wichtige Beiträge gebracht die es den Klinikern ermöglichten immer genauere nosologische Prinzipien abzugrenzen (MIRKOWSKI GILBERT EPPINGER) und neue Krankheits-einheiten zu entdecken wie die Porphyrinen (GLÜTHER WALDENSTROM WATSON) und die Anämien mit anomalen Hämoglobinen (ITAKO SINGER)

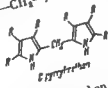
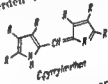
Konstitution der Porphyrine

Nomenklatur der Porphyrine

Die Porphyrine sind Tetrapyrrolfarbstoffe Das Pyrrol ist eine heterocyclische Verbindung die vier Kohlenstoffatome und ein Atom Stickstoff enthält deren Stellung durch Buchstaben oder Zahlen gekennzeichnet wird



Mehrere Pyrrole können sich an ihren Kohlenstoffatomen 2 und 5 durch Vermittlung eines weiteren Kohlenstoffatoms vereinigen so entstehen Dipyrrol Tripyrrol der Tetrapyrrolderivaten Die Bindeglieder bezeichnet man als Methin ($-\text{CH}=\text{}$) und Methen ($-\text{CH}_2-$) wenn sie isoliert betrachtet werden nach der Nomenklatur



HANS FISCHER als Methen ($-\text{CH}_2-$) und Methin ($-\text{CH}=\text{}$) wenn man sie in einem Molekül beschreibt so sind z. B. im Dipyrromethan die beiden Pyrrolkerne durch eine Methinbrücke vereinigt während die Pyrrole des Dipyrromethans durch eine Methinbrücke zusammengehalten werden

Die Verbindung von vier Pyrrolkernen durch drei Monocarbongruppen führt zu offnen Ringen deren Nomenklatur bei den Gallenfarbstoffen besprochen wird

eingeschränkt. Er führt diese Denaturierung auf eine Oxydation der SH Gruppen zu Disulfidbrücken ($-S-S-$) zurück, eine Ansicht, die von LIEBECQ bestätigt wurde.

Untersuchungen in der Ultrazentrifuge haben ergeben, daß das isohärische Globin nur ein Molekulargewicht von 37000 besitzt gegenüber dem Hamoglobin mit 68000.

Tab. 97 Aminosäurezusammensetzung menschlicher Hamoglobine. Angabe in g%.

Aminosäuren	Fetales Hämoglobin	Erwachsenen hamoglobin
Valin	9,1	10,3
Leucin	14,1	14,3
Isoleucin	1,6	0,4
Threonin	6,4	5,6
Methionin	1,76	1,39
Phenylalanin	7,1	7,15
Tyrosin	2,8	3,1
Tryptophan	1,46	1,20
Prolin	4,1	4,8
Asparaginsäure	10,6	10,7
Glutaminsäure	6,6	6,5
Lysin	9,9	10,0
Arginin	3,4	3,5
Histidin	7,3	7,8

Konstitution der mit dem Hämoglobin und dem Hämatin verwandten Farbstoffe

Farbstoffe mit nativem Globin

Oxyhamoglobin entsteht durch die Bindung eines Moleküls Sauerstoff an die vier Atome Eisen des Hämoglobinmoleküls. Es handelt sich dabei um eine Oxygenierung und nicht um eine Oxydation, denn das Eisen verbleibt im zweiwertigen Zustand (Fe^{++}).

Oxyhamoglobin ist die Form, in der man den Atmungsfarbstoff des Blutes bei der preparativen Darstellung erhält, wenn sie an der Luft erfolgt. Die roten Blutkörperchen werden von den Leucocyten abgetrennt und hamolysiert. Das Stroma wird abzentrifugiert und das Oxyhamoglobin durch Dialyse gegen Phosphatpuffer (DRAKIN (44)), (JOPE (94)) kristallisiert. Die Kristalle enthalten außer Oxyhamoglobin Methämoglobin, Katalase und Kohlensäureanhydrase. Die Vorbehandlung der Hämoglobinlösung mit Aluminiumhydroxyd ($Al(OH)_3$) führt zu reineren Kristallen (BETKE 17)).

Aus Oxyhamoglobin kann *Hamoglobin* durch die Wirkung reduzierender Substanzen wie Natriumhydrosulfit oder Ammonsulfid leicht erhalten werden. Auch durch Evakuierung der Oxyhamoglobinlösung wird der Sauerstoff entfernt und es entsteht Hämoglobin.

Methamoglobin (Hämoglobin oder Ferrihämoglobin) entsteht durch Oxydation von Hamoglobin oder Oxyhamoglobin, wobei das zweiwertige Eisen in das dreiwertige übergeht. Kaliumferricyanid bewirkt diese Oxydation sehr rasch, während Kaliumchlorat nur langsam dazu führt.

Isomerie der Porphyrine

men und daß auf biologischem Wege eine Umwandlung in andere Formen nicht möglich ist

Die Substitution der acht freien Wasserstoffatome der Pyrrolkerne durch drei verschiedene Radikale erhöht die Zahl der Isomeren auf 15 (I—XV) unter denen die Gruppe IX die wichtigste darstellt, da sie das Protoporphyrin IX, das Porphyrin des Hams enthält. In dieser Substanz sind die Methyl- und Vinylgruppe sowie Propionsäure die drei Substituenten

H. FISCHER hat die nahe Beziehung zwischen den beiden Isomeriegruppen gezeigt. Durch Decarboxylierung der Propionsäuregruppen zu Methylgruppen entsteht beispielsweise aus Mesoporphyrin IX (Abb. 153) das Uroporphyrin III, welches nur zwei Substituenten (Methyl und Methyl) trägt

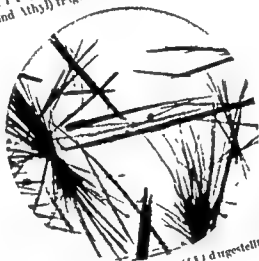
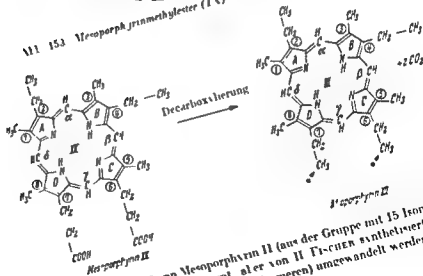


Abb. 153. Mesoporphyrinmethyl ester (IX) dargestellt nach FISCHER



Auf die gleiche Art kann Mesoporphyrin II (aus der Gruppe mit 15 Isomeren), das zwar in der Natur nicht vorkommt, aber von H. FISCHER synthetisiert wurde, in Uroporphyrin I (aus der Gruppe mit 4 Isomeren) umgewandelt werden

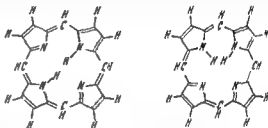
Molekularer Aufbau der Porphyrine und des Hämoglobins

Dieser Abschnitt wurde von MARTA BOSZORMENYI verfaßt

Porphin

Wir haben gesehen, daß die Formeln aller Porphyrine auf eine gemeinsame cyclische Grundsubstanz, das Porphin, zurückgeführt werden können. In der Natur kommt dieser Farbstoff nicht vor, er wurde jedoch von H. FISCHER synthetisiert; die beiden

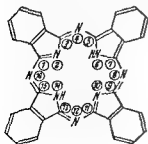
Isomeren, welche den zwei möglichen Formeln des Porphins entsprechen wurden, hat man nicht nachweisen können. Beide Isomeren unterscheiden sich durch die Stellung der zwei Wasserstoffatome an den Stickstoffatomen der Pyrrole und durch die Lage der Doppelbindungen, die daraus folgt. Man weiß seit langem, daß das Porphyrin ein cyclisches System konjugierter Doppelbindungen bildet. Damit erklärt man die intensive Farbe und die anderen spektralen Eigenschaften des Porphins und seiner Abkömmlinge, ebenso die große chemische Stabilität, die mit der des Benzolringes vergleichbar ist.



Porphin

Man nimmt heute an, daß das Porphin — wie die Pyrrole und die Pyrromethene (S 725) — eine Struktur mit Resonanz darstellt. Der normale Zustand des Molekuls kann, wie im Fall der aromatischen Verbindungen, durch keine einzelne der verschiedenen möglichen Strukturformeln dargestellt werden, sondern nur durch ihre Kombination. (Die verschiedenen Formen „mit Resonanz“ unterscheiden sich nur durch die Verteilung der Doppelbindungen und der Elektronen, während die Atome innerhalb der einzelnen Formeln ihre Stellung beibehalten.) Die Hypothese läßt sich gut mit den Besonderheiten der Porphyrine in Einklang bringen. Sie wird durch die Messung der Verbrennungswärme der Pyrrole und Pyrromethene ebenso gestützt wie durch die Bestimmung der interatomaren Abstände im Phthalocyanin, einem blauen Pigment, dessen Molekülstruktur mit der des Porphins verwandt ist und das einer kristallographischen Untersuchung leicht zugänglich ist.

ROBERTSON (149) zieht aus seinen Untersuchungen von Phthalocyaninkristallen durch Röntgenfeinstrukturmethoden folgende Schlüsse. Das Molekül ist flach und im inneren Ring, welcher aus 16 Atomen Kohlenstoff und Stickstoff gebildet wird, sind die Abstände zwischen zwei benachbarten Atomen identisch, $1,31 \pm 0,03 \text{ \AA}$, dieser Abstand entspricht einem Resonanzzustand zwischen einer einfachen und einer Doppelbindung (der interatomare Abstand der einfachen C—N Bindung beträgt $1,27 \text{ \AA}$, der der C=N Doppelbindung $1,47 \text{ \AA}$). Das ganze Molekül ist jedoch nicht vollkommen quaternär symmetrisch aufgebaut, da die Abstände zwischen einander entsprechenden Atomen auf den inneren Ring in der Vertikalen und in der Horizontalen nicht ganz



Phthalocyanin

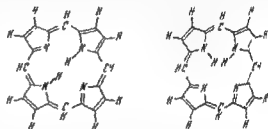
Molekularer Aufbau der Porphyrine und des Hämoglobins

Dieser Abschnitt wurde von MARTA BOSZORMÉNYI verfaßt

Porphin

Wir haben gesehen, daß die Formeln aller Porphyrine auf eine gemeinsame cyclische Grundsubstanz, das Porphin, zurückgeführt werden können. In der Natur kommt dieser Farbstoff nicht vor; er wurde jedoch von H. FISCHER synthetisiert. Die beiden

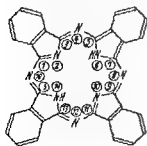
Isomeren, welche den zwei möglichen Formeln des Porphins entsprechen wurden, hat man nicht nachweisen können. Beide Isomeren unterscheiden sich durch die Stellung der zwei Wasserstoffatome an den Stickstoffatomen der Pyrrole und durch die Lage der Doppelbindungen, die daraus folgt. Man weiß seit langem, daß das Porphyrin ein cyclisches System konjugierter Doppelbindungen bildet. Damit erklärt man die intensive Farbe und die anderen spektralen Eigenschaften des Porphins und seiner Abkömmlinge, ebenso die große chemische Stabilität, die mit der des Benzolringes vergleichbar ist.



Porphin

Man nimmt heute an, daß das Porphin — wie die Pyrrole und die Pyrromethene (S. 720) — eine Struktur mit Resonanz darstellt. Der normale Zustand des Moleküls kann, wie im Fall der aromatischen Verbindungen, durch keine einzelne der verschiedenen möglichen Strukturformeln dargestellt werden, sondern nur durch ihre Kombination. (Die verschiedenen Formen mit Resonanz unterscheiden sich nur durch die Verteilung der Doppelbindungen und der Elektronen, während die Atome innerhalb der einzelnen Formeln ihre Stellung beibehalten.) Die Hypothese läßt sich gut mit den Besonderheiten der Porphyrine in Einklang bringen. Sie wird durch die Messung der Verbrennungswärme der Pyrrole und Pyrromethene ebenso gestützt, wie durch die Bestimmung der interatomaren Abstände im Phthalocyanin, einem blauen Pigment, dessen Molekülstruktur mit der des Porphins verwandt ist und das einer kristallographischen Untersuchung leicht zugänglich ist.

ROBERTSON (149) zieht aus seinen Untersuchungen von Phthalocyaninkristallen durch Röntgenfeinstrukturmethoden folgende Schlüsse: Das Molekül ist flach und



Phthalocyanin

im inneren Ring, welcher aus 16 Atomen Kohlenstoff und Stickstoff gebildet wird, sind die Abstände zwischen zwei benachbarten Atomen identisch: $1.34 \pm 0.03 \text{ \AA}$. Dieser Abstand entspricht einem Resonanzzustand zwischen einer einfachen und einer Doppelbindung (der interatomare Abstand der einfachen C—N-Bindung beträgt 1.27 \AA , der der C=N-Doppelbindung 1.47 \AA). Das ganze Molekül ist jedoch nicht vollkommen quater när symmetrisch aufgebaut, da die Abstände zwischen einander entsprechenden Atomen auf den inneren Ring in der Vertikalen und in der Horizontalen nicht ganz

Synthese des Protoporphyrins

Hämoglobin

In seinen Komplexverbindungen bevorzugt das Eisen in der Regel den Zustand mit sechs Koordinaten. COXY hat angenommen, daß das Eisen, das sich im Mittelpunkt des Vierecks der Pyrrolstickstoffe befindet, die restlichen zwei Koordinativbindungen dadurch absättigt, daß es zwei weitere Atome, die sich oberhalb und unterhalb der Ebenen des Porphyrinmolekuls befinden, an sich zieht



Nach der von PALLING entwickelten Theorie der Atomschalen weisen die sechsfach koordinierten Komplexe eine räumliche Octaederstruktur und hybride Orbitale d^2sp^3 auf (auf der Abb 160 durch Punktierung eingegrenzt), obwohl es sich um covalente Bindungen handelt, die sich im Raum frei einstellen

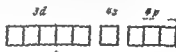
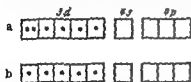
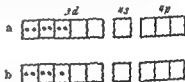


Abb 160 Die stabilen äußeren Schalen des Eisenatoms

Die Eisenatome besitzen neun stabile äußere Atomschalen (Abb 160). Fünf 3d, eine 4s und drei 4p. Nach PALLING (131a) bleiben in den üblichen Komplexbildungen des Eisens drei dieser neun Schalen beim Atom während die anderen entweder an octaedrischen d^2sp^3 Bindungen oder an quadratischen coplanaren dsp^3 Bindungen teilnehmen und dabei durch überzählige Elektronen besetzt werden können

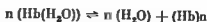
Die zwei- und dreiwertigen Eisenionen besitzen je vier oder fünf Einzelelektronen (unpaare) in den fünf Fächern 3d (Abb 161). Zur Bildung eines octaedrischen covalenten d^2sp^3 Komplexes mit sechs Atomen oder Atomgruppen müssen diese Ionen zwei Fächer freimachen, dies geschieht durch Paarung der Einzelelektronen in drei der 3d Fächer (Abb 162). Dieser Stellung der Elektronen des zentralen Metalls entspricht der Paramagnetismus im Fall des Fe^{++} , das noch ein Einzelelektron besitzt und der Diamagnetismus beim Fe^{+++} , das keines mehr hat (Abb 162)

Abb 161 Elektronenschema des Fe^{++} Ions (a) und des Fe^{+++} Ions (b)Abb 162 Elektronenschema des Fe^{II} (a) und des Fe^{III} (b) in covalenten Komplexen

Die Elektronen sind durch Punkte wiedergegeben

Tritt diese Neuauflistung der Elektronen des Metalls nicht ein, so behält es seine Ionenstruktur (Abb 161). In diesem Fall kann der Komplex gleichfalls octaedrisch sein. Die covalenten Bindungen ergeben sich durch Verwendung der vier freien Atomschalen 4s und 4p, wobei die fünf Fächer 3d durch Einzelelektronen des Eisens besetzt bleiben. Nach CORYELL (37) ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Atomchale 4d bei der Bildung von Bindungen mit den zwei anderen Atomen des Komplexes ausgenutzt wird, gering, auf Grund ihres eindeutig höheren Energiegehaltes als 4s und 4p.

Wenn man das Wassermolekül des Hamoglobins durch Austrocknung entzieht tritt Polymerisation ein (Abb 166a)



HACROWITZ glaubt daß die Struktur dieses getrockneten Hamoglobins derjenigen der Hamochrome entspricht auf Grund der Ähnlichkeit ihrer Spektren (zwei charakteristische Banden) Wie man weiß enthalten die Hamochrome zwei stickstoffhaltige Basen die durch ihr Stickstoffatom an das Eisen des Häms gebunden sind (Abb 166b)



Abb 166 Strukturschema des getrockneten und polymerisierten Hamoglobins (a) nach HACROWITZ (89) und eines Hamochroms (b)

Nach LEMBERG (100) kann sich das Häm mit zwei Stickstoffatomen des gleichen Moleküls verbinden wenn dieses die dazu notwendigen räumlichen Eigenschaften besitzt und wenn die Stickstoffe genügend freiliegen damit sie in den Koordinationsbereich des Eisens gelangen können

Was das Hamoglobin betrifft so hat man ebenfalls angenommen daß die Bindung zwischen dem Ham und dem Globin durch die Aminosäuren des letzteren zustande kommt wobei jedes der vier Häm an zwei Imidazolgruppen von Histidinmolekülen gebunden ist Elektrometrische und thermodynamische Methoden zeigten Ergebnisse deren Deutung diese Hypothese unterstützt

Da die Dissoziation dieser Gruppierung mit der Oxygenierung des Moleküls wechselt hat man sie oxylabil genannt Im Oxyhamoglobin ist die Dissoziation der einen Gruppe im sauren Bereich erhöht die der anderen vermindert Bei pH 6.4 verschiebt sich das pK der einen von 5.25 auf 5.75 während das pK der anderen sich von 7.81 auf 6.8 erniedrig Beide Veränderungen gehen in Richtung auf das pK des freien Histidins 6.94 (210)

Man nimmt an daß sich das Eisen zwischen zwei Imidazolgruppen befindet von denen die eine durch den Eintritt des Sauerstoffes in den Komplex verdrängt wird Nach WYMAN (209) ist das Häm einer dieser Imidazolgruppen näher als der anderen CORYELL und PAULING (38) haben Resonanzstrukturen vorgeschlagen an denen die zwei einander gegenüberliegenden Seiten des Porphyrins in unterschiedlichem Maße beteiligt sind Dadurch können die beobachteten pK Werte erklärt werden Diese beiden Resonanzformen wären das Imidazolion und die Iminogruppe des Histidinrestes (Abb 167)

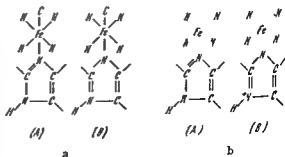


Abb 167 Resonanzstrukturen der Gruppen die Ham und Globin verbinden im Oxyhamoglobin (a) und im Hamoglobin (b) nach CORYELL und PAULING (38)

Carboxyhämoglobin und Hämochrome

Die Beziehungen zwischen Hämoglobin, Oxyhämoglobin und Methämoglobin werden durch ihre Redoxpotentiale bestimmt. Die Reduktion von Methämoglobin in Oxyhämoglobin oder Hämoglobin ist deshalb eine Funktion des Redoxpotentials der angewandten reduzierenden Substanz. So reduziert Hydrosulfit das Methämoglobin zu Hämoglobin, während Ascorbinsäure Methämoglobin (in vivo) in Oxyhämoglobin umwandelt.

Im Carboxyhämoglobin (Kohlenmonoxydhämoglobin) geht das zweiwertige Eisen des Hämoglobins eine Komplexverbindung mit Kohlenmonoxyd ein. Die Darstellung geschieht einfach dadurch, daß man Kohlenmonoxyd durch eine Lösung von Oxyhämoglobin perlen läßt. Carboxyhämoglobin wird durch Hydrosulfit nicht in Hämomonoxyd quantitativ frei wird. Die Affinität des Kohlenmonoxydes für Hämoglobin ist viel größer als die des Sauerstoffes.

Sulphämoglobin wird durch Einleiten von Schwefelwasserstoff und Sauerstoff in eine Hämoglobinlösung dargestellt. KENTZ (97) hat gezeigt, daß das Eisen in dieser Substanz zweiwertig ist. Durch ihre Oxidation entsteht Ferrisulphämoglobin.

Über die Zusammensetzung des Sulphämoglobins ist wenig bekannt, es ist sicher, daß der Schwefel im Häm sitzt, da seine Anwesenheit tiefgreifende Veränderungen im Spektrum hervorruft. Man nimmt sogar an, daß dieses Element den Wasserstoff einer Methinbrücke unter Verschiebung der Doppelbindungen des Globins gebunden ist.

Im Carbhämoglobin ist Kohlendioxyd an die Aminogruppen des Globins gebunden, eine Veränderung des Spektrums entsteht dadurch nicht.

Farbstoffe mit denaturiertem Globin oder stickstoffhaltigen Basen

Zweiwertiges Eisen liegt in den Hämochromen vor (LEWBERG (105) zieht mit Recht den Ausdruck Hämochrome der Bezeichnung Hämochromogene vor, da es sich um einen Farbstoff handelt, während Chromogene definitionsgemäß farbloze Substanzen sind).

Die Hämochrome entstehen durch die Verbindung von Häm (zweiwertigem Eisen) mit verschiedenen stickstoffhaltigen Basen. denaturiertem Globin, Ammoniak, primären Aminen, Pyridin. Sie sind instabile Kohlenmonoxyd zu binden, jedoch ist diese Verbindung in Anwesenheit von Sauerstoff nicht stabil.

Dreiwertiges Eisen wird in den Hämochromen gefunden, in denen das Häm (Fe^{+++}) in seiner Verbindung mit den stickstoffhaltigen Basen durch Hamatin (Fe^{+++}) oder Kathinoglobin (ROCHE (152)) das durch die Wirkung von Natronlauge auf Hämoglobin erhalten wird. Es kann sich mit einer weiteren stickstoffhaltigen Base verbinden (z. B. Pyridin Parahamatin).

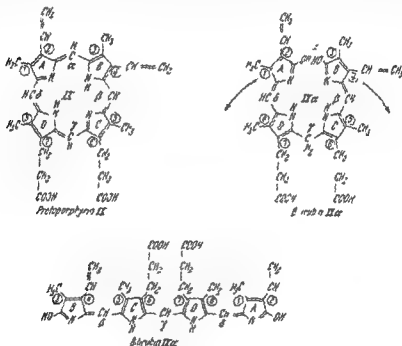
Die Verbindung des Hamatins mit (nicht denaturiertem) Serumalbumin ergibt einen Farbstoff, das Methalbumin, der durch Reduktion des Eisens zum zweiwertigen in Hemalbumin überführt wird.

Konstitution der Gallenfarbstoffe

Unter dem Ausdruck Gallenfarbstoffe faßt man Verbindungen zusammen, die aus offenen Tetrapyrrolketten oder verwandten Dipyrrrolverbindungen bestehen

Nomenklatur der Gallenfarbstoffe

Alle für die Gallenfarbstoffe vorgeschlagenen Nomenklaturen weisen den Nachteil auf, daß sie keine Beziehung zum Protoporphyrin herstellen. Die Gallenfarbstoffe leiten sich in erster Linie vom Tetrapyrrolring des Häms ab und auch nach Sprengung der Methinbrücke α wird die Ringstruktur des Moleküls beibehalten; die Analogie zwischen den Farbstoffen mit offenen und geschlossenen Ringen ist also eindeutig



(mit der Numerierung des Protoporphyrins IX)

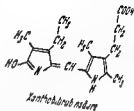
Die üblichen Numerierungen nehmen aber keine Rücksicht auf diese Analogie und beziehen sich auf eine Tetrapyrrolkette, die durch eine einfache, konventionelle, lineare Formel dargestellt wird

Um die Stelle der Seitenketten, der Hydroxylgruppen und der Doppelbindungen in den Monocarbonbrücken festzulegen war es unumgänglich, alle Kohlenstoffatome des Moleküls zu numerieren. So hat H. FISCHER sie von 1—19 numeriert, das Grundskelett „Tetrapyrro“ genannt und die gewöhnlichen Regeln der organischen Chemie angewandt, um die Stelle des Substituenten zu bezeichnen.

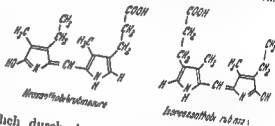
SIDEL numeriert die Kohlenstoffatome, die in den Pyrrolen in β Stellung stehen, von 1 bis 8 und die in α -Stellung von 1' bis 8'. Die Monocarbonbrücken werden durch die griechischen Buchstaben α , β , γ bezeichnet, die LEMBERG durch die Buchstaben a , b , c zu ersetzen vorschlägt.

Struktur des Bilirubins

Die Oxydation der Bilirubinsäure durch Chromsäure führt zum Methyläthylmalonimid und zur Hamatinsäure. Man darf daraus schließen, daß die Bilirubinsäure eine Dipyrrolverbindung aus einem sauren und einem basischen Pyrrol darstellt. Ihre Oxydation durch Permanganat in alkalischem Milieu durch PILOTY und THANNHAUSER führte zu einer Xanthobilrubinsäure, deren Struktur durch H. FISCHER und ROSE (59) bestätigt wurde.

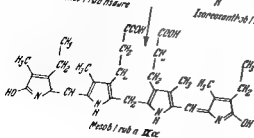
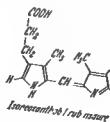
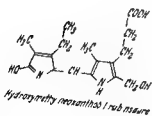
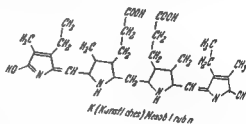


Auf Grund der Kenntnisse der Seitenketten und der Ergebnisse der Elementaranalyse haben sowohl THANNHAUSER als auch H. FISCHER vermutet, daß das Bilirubinmolekül eine Tetrapyrrolverbindung ist, die ein Kohlenstoffatom weniger und zwei Sauerstoffatome mehr als das Protoporphyrin enthält, die Sauerstoffatome sind an die beiden α Stellen der Pyrrolringe gebunden, die durch die Sprengung der einen Brücke freigeworden sind.



Die Reihenfolge der Pyrrolkerne und die Natur der Brücken konnte durch H. FISCHER mit Hilfe einer Resorcinseizmelze von Mesobilrubin aufgeklärt werden. Durch sie entsteht eine Mischung von Neoxanthobilrubinsäure und Isonoxanthobilrubinsäure, die sich lediglich durch die Stellung ihrer Substituenten unterscheiden. Diese Art der Sprengung, die zu zwei Dipyrromethenen und zu Verschwinden eines C Atoms führt, läßt ersehen, daß die beiden Dipyrrole durch eine Methenbrücke ($-\text{CH}_2-$) vereinigt waren.

Die Kondensation von zwei Molekülen Neoxanthobilrubinsäure durch Vermittlung von Formaldehyd führt zur Bildung von symmetrischem K (künstlichem) Mesobilrubin.



Durch die Kondensation von Hydroxyäthylneoxanthobilrubinsäure mit der Isonoxanthobilrubinsäure hat SIEDEL (173) Mesobilrubin Kox erhalten, eine asymmetrische Verbindung, die mit dem Reduktionsprodukt des natürlichen Bilirubins identisch ist.

Porphyrin Metall Komplexe

die gleichen sind (Abb 158) Der Abstand zwischen den Atomen 2 und 14 (oder 6 und 10) beträgt 2,76 Å zwischen den Atomen 2 und 6 (oder 14 und 10) 2,65 Å Dies spricht für die Existenz von Wasserstoffbrücken im Inneren des Porphins und die Porphyrine angewendet werden auch auf das Porphin

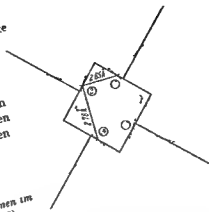


Abb 158 Abstände zwischen den Stickstoffatomen im Phthalocyanin nach ROBERTSON (149)

Häm

Auch die Metallverbindungen der Porphyrine können mit denen des Phthalocyanins verglichen werden. Es handelt sich um die Komplexe von WERNER. Röntgenstrukturuntersuchungen des Nickel Phthalocyanin Komplexes durch ROBERTSON haben gezeigt, daß das Nickel den Mittelpunkt des Komplexes bildet und dadurch die Form des Moleküls regelmäßiger wird. Die vier Stickstoffatome der Indole (die den Pyrrolresten entsprechen) sind auf 1,83 Å dem Zentrum des Moleküls angenähert (1,92 Å im metallfreien Phthalocyaninmolekül). Der Abstand entspricht annähernd der Summe der Halbmesser von Nickel (1,2 Å) und Metall im Molekülmittelpunkt (0,61 Å). Man hat daraus schließen können, daß das Metall im Molekülmittelpunkt an alle vier benachbarten Atome gleichartig gebunden ist.

Das gleiche gilt für die Porphyrin Metall Komplexe. HAUGROWITZ hat gezeigt, daß das Molekülarvolumen der Porphyrine durch die Einführung von Eisen in das Molekül nicht verändert wird und hat daraus geschlossen, daß das Metallion die zwei zentralen Wasserstoffatome ersetzt. Das Metall wird durch elektrostatische Kräfte und koordinative Bindungen festgehalten, wobei seine positive Ladung (Fe^{++}) durch die beiden Elektronen der Pyrrole verteilt ist, ausgeglichen wird (Abb 159).

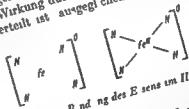
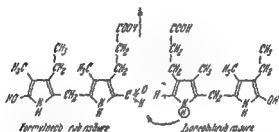
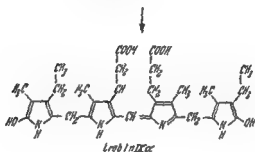
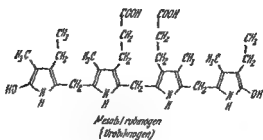


Abb 159 Bindung des Eisens im Häm

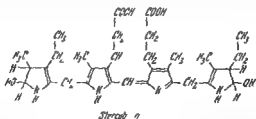
Der Paramagnetismus des Nickel Phthalocyanin Komplexes (89) weist auf eine Bindung vom Typ sp^3 hin, das heißt, daß die Bindung zwischen dem Nickel und seinen Nachbarn unter Verwendung einer s (4s) und drei p (4p) Schalen des Metallatoms geschieht. Der Mischung (oder Hybridisierung nach PALLING) von vier Atomorbitalen entspricht gewöhnlich eine planare Molekülform, so deshalb weil der Tetraeder, wenn der Komplex diese Form erzwingt. Auch der Eisenphthalocyanin Komplex ist paramagnetisch und nach dem gleichen gilt für das Häm.

Stercobilin



Stercobilinogen und Stercobilin

Stercobilinogen (Tetrahydromesobilan) konnte noch nicht in kristallisiertem Zustand erhalten werden. Es enthält vier Wasserstoffatome mehr als Mesobilirubinogen. Die Unterscheidung der beiden Substanzen geschieht auf Grund bestimmter Eigenschaften. Mesobilirubinogen gibt in alkalischer Lösung mit Kupfersulfat eine violette Farbe mit charakteristischem Spektrum. Stercobilinogen nicht. Durch Oxydation mit Ferrichlorid entsteht aus Stercobilinogen ein Komplex des Stercobilins aus Mesobilirubinogen, Mesobiliviolett und Mesobilirubin (LEUBERG (103, 105)).



Das von WARSON (196) isolierte *Stercobilin* leitet sich vom Stercobilinogen ab und unterscheidet sich vom Urobilin IX α. Die Schmelzpunkte sind verschieden auch dreht Stercobilin die Ebene des polarisierten Lichtes (FISCHER und HALBACH (50)) da es asymmetrische Kohlenstoffatome besitzt, welche durch zusätzliche Wasserstoffatome an den Kohlenstoffatomen 1, 1, 8, 8 entstehen. Daher auch der Name Tetrahydromesobilan.

Resonanzstrukturen des Oxyhämoglobins

Die Existenz eines siebenfach koordinierten Fe^{+++} Coproporphyrin OH 2 Pyridin Komplexes wurde von CLARK und PERKINS (34) angenommen

Die Differenzierung zwischen Covalenz und Ionenbindung beruht also auf dem magnetischen Verhalten des Moleküls. Die diamagnetischen Hämochrome weisen covalente Struktur auf (131b). Hämoglobin ist paramagnetisch. Wenn man mit PAULING und CORYELL (131c) annimmt, daß die vier Hämoe, welche das Hämoglobin enthält, sich im Magnetfeld beinahe unabhängig voneinander orientieren, ergibt die Berechnung 5,46 Bohrsche Magnetonen pro Häm. Dieser Wert ist nur wenig höher als der der theoretisch für vier Einzelelektronen errechnet werden kann (4,9 Magnetonen), man schließt daraus, daß es sich um eine Ionenstruktur handelt.

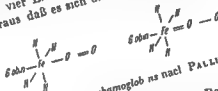


Abb 163 Resonanzstrukturen des Oxyhämoglobins nach PAULING und CORYELL (131c)

Carboxy und Oxyhämoglobin sind diamagnetisch. Die Resonanzstruktur (Abb 163) die PAULING und CORYELL (131c) für das Oxyhämoglobin vorgeschlagen haben, berücksichtigt, daß die Vereinigung zweier paramagnetischer Moleküle (Hämoglobin und Sauerstoff) eine diamagnetische (covalente) Verbindung ergibt.

Das magnetische Moment des Methämoglobins (Ferrihämoglobins) entspricht fünf Einzelelektronen (40). Gewisse Abkömmlinge des Methämoglobins bewahren den gleichen Paramagnetismus (Fluorid), andere (Cyanid und Sulfhydrid) werden covalent, wobei sie den Paramagnetismus eines Einzelelektrons beibehalten (Abb 162b), andere weder besitzen drei Einzelelektronen wie das Ferrihämoglobinhydroxyd (39).

Die Ladung des Hämns (Abb 159) wie die des Hämats (Abb 164a) beträgt Null, während das Häm in wahrscheinlich eine positive Ladung aufweist (Abb 164b).

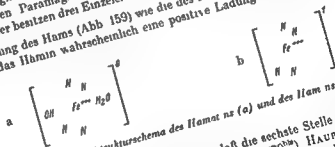


Abb 164 Strukturschema des Hämats (a) und des Hämns (b)

Für das Hämatin hat man angenommen, daß die sechste Stelle in der Koordination des Eisens durch ein Wassermolekül abgesättigt ist (79^{10a}). HAUNOWITZ (82) konnte zeigen, daß selbst im Hämoglobin ein Molekül Wasser die Stelle besetzt, die der Sauerstoff im Oxyhämoglobin einnimmt (Abb 165). Das Hämoglobin ist danach ein Wasserkomplex:

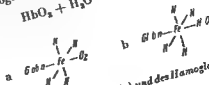
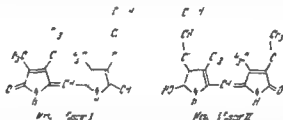
$$HbO_2 + H_2O \rightleftharpoons Hb(H_2O) + O_2$$


Abb 165 Strukturschema des Oxyhämoglobins (a) und des Hämoglobins (b) nach HAUNOWITZ (82)

Ein Baustein des *Myobilins* das seinerseits ein Degradationsprodukt des *Myoglobins* (Muskelhamoglobin) darstellt ist eine Dipyrrolverbindung *Mesobilifuscin*. Diese Substanz wird durch die Reduktion von Bilifuscin gewonnen welches man als Begleitsubstanz des Bilirubins aus Gallensteinen von Rindern erhält. In reinem aber nicht kristallisiertem Zustand wurde *Mesobilifuscin* durch SIEDEL und MÖLLER (16) dargestellt. Es leitet sich von einem farblosen Vorläufer ab dem Promesobilifuscin oder Mesobilileukan. Mesobilileukan findet sich begleitet von Bilileukan im Stuhl in gleicher Menge wie Urobilinogen und Stercobilinogen jedoch ist seine Entstehung anderer Art. Während die Chromogene aus einer echten Reduktion des Bilirubins stammen ist Mesobilileukan das Ergebnis einer Oxydoreduktion (SIEDEL (17)).



Aus Bilirubin dargestelltes *Mesobilifuscin* besteht aus zwei Isomeren, die jeweils einer Hälfte des Bilirubimmoleküls entsprechen. Seine Konstitution ist von SIEDEL durch die Synthese (Oxydation der Isonoxanthobilirubin-säure oder des Mesobilirubins mit Bleitetraacetat) aufgeklärt worden.

Mesobilifuscin ist eine hochpolymere Verbindung, das erklärt die dunkle Farbe und die Tatsache, daß man es nicht in kristallisiertem Zustand erhalten konnte.

Mesobilileukan (*Promesobilifuscin*) der Vorläufer des *Mesobilifuscins* wurde 1945 von SIEDEL im Stuhl entdeckt. Darüber hinaus kommt es normalerweise im Harn, im Serum und in der Galle vor. Durch Oxydoreduktion von Hamoglobin, Häm, Gallenfarbstoffen und durch echte Reduktion von Propiondipropionat kann es dargestellt werden. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Dipyrrolmethan.

ENDERLEN, THANNHARTER und JENKE (46) haben im Plasma des hepatektomierten Hundes einen goldgelben Farbstoff entdeckt, den sie *Xanthorubin* nannten. Vermutlich handelt es sich um ein Lipochrom aus der Nahrung (nach THANNHARTER wahrscheinlich ein Carotinoid), das normalerweise durch die Leber zerstört wird, aber sich im Blute anhauft, wenn das Organ veragert. SIEDEL glaubt, daß die Substanz mit *Mesobilifuscin* verwandt ist. LEMBERG hat aus ihr ein Bilipurpurin dargestellt, einen Farbstoff, den H. FISCHER in die Gruppe der pflanzlichen Phylloerythrine einreht.

Porphobilinogen und Aminolaevulin-säure

Zwei wichtige Zwischenprodukte der Biosynthese von Porphyrinen sind Porphobilinogen und δ -Aminolaevulin-säure. Sie werden auf Seite 750 und 763 besprochen.

Eigenschaften und Bestimmung der Porphyrine

Eigenschaften der Porphyrine

H. FISCHER hat alle freien Porphyrine in kristallinem Zustand erhalten, jedoch sind ihre *Schmelzpunkte* schlecht definiert. Aus diesem Grund zieht man es vor, sie in ihre *Methylester* zu verwandeln, die bei eindeutig bestimmten Temperaturen schmelzen und es gestatten, die verschiedenen Farbstoffe zu identifizieren sowie ihre Isomere zu unterscheiden.

Im Gegensatz dazu nimmt HALROWITZ an (84), daß das Häm nicht an Histidinreste des Globins gebunden ist sondern frei steht seiner Ansicht nach ist es in die Oberfläche des Globinmolekuls eingebaut

Das hydratisierte Hämoglobinemolekül kann nach PERLTZ schematisch als ein Ellipsoid dargestellt werden, in dem zwei Achsen 55 Å und die dritte 65 Å lang sind (auf Grund von Röntgenfeinstrukturuntersuchungen von Methämoglobinkristallen des Pferdes (135, 136)). Das Kristallwasser besteht aus einem eiweißgebundenen Anteil und aus freiem Wasser, das im Gleichgewicht mit dem Mähen steht

Auf Grund von Röntgenfeinstrukturuntersuchungen einer gesättigten Lösung von menschlichem Hämoglobin kann dem nicht hydratisierten Hämoglobin Kugel oder Zylinderform zugesprochen werden (146)

Die Dicke einer molekularen Schicht menschlichen Carboxyhämoglobins beträgt 38 Å (61)

BOYES WATSON und Mitarbeiter halten es für wahrscheinlich (22), daß die Oberfläche des Molekuls nicht glatt ist sondern daß Gruppen verschiedener Längen dar aus hervorragen Polypeptidketten bilden zum Teil parallele Schichten, die sich aneinander lagern, im innern Bereich des Molekuls kann man die Existenz dreier Schichten annehmen, im äußeren die zweier kleinerer Jede dieser Schichten wird aus mehreren Polypeptidketten gebildet deren Zusammensetzung einem ausgefüllten Sechseck entspricht, der Abstand zwischen den Ketten beträgt 10,5 Å Die Aminosäurereste dieser Ketten rollen sich in der für die α Helix charakteristischen Weise ein

Die vier Häme, welche man als Scheiben von 15 Å Durchmesser und 3,7 Å Dicke darstellen kann (PERUTZ (137)) können im Globin entweder symmetrisch (Abb 168),



Abb 168 Wahrscheinliche Verteilung der Hämimoleküle (Scheiben) auf der Oberfläche des Globins (Kugel)
Querschnitt durch das Hämoglobinemolekül

dh im gleichwertigen Abstand voneinander (in einer Ebene an den Ecken eines Quadrates oder an den Spitzen eines Tetraeders) oder paarig angeordnet sein (210) im letzteren Falle müssen sich Glieder des gleichen Paares stärker anziehen

PERUTZ hat gezeigt, daß die vier Häme des Molekuls zueinander parallel angeordnet sein müssen und senkrecht zur Längsachse der parallelen Polypeptidketten stehen Durch Oxygenierung des Molekuls soll die Parallelität der Häme verschwinden

Die optischen und kristallographischen Eigenschaften weisen ebenfalls auf eine Veränderung der Bindung zwischen Häm und Globin im Verlauf der Oxygenierung hin In der nicht oxygenierten Form ist die Bindungsenergie geringer

Mit MICHAELIS (120) kann man sich vorstellen, daß eine der vielen Aufgaben des Globins darin besteht die Stellung der Häme festzulegen und sie voneinander getrennt zu halten, um die Bildung von Sauerstoffbrücken zwischen den Eisenatomen zweier Häme zu verhindern Diese Brücke wurde die Oxydation des zweiwertigen Eisens zu dreiwertigem erleichtern unter gleichzeitiger Reduktion des Sauerstoffes zu H_2O_2

Porphobilinogen (S 765 und 785) kann im Harn von Patienten mit akuter Porphyrie durch die rote Farbe, die es mit Ehrlichs Reagenz (p Dimethylaminobenzaldehyd) ergibt, nachgewiesen werden (WILDESTROM (193)). Das Spektrum des so dargestellten Farbstoffes hat zwei Absorptionsbanden bei 515–535 m μ und bei 550 bis 575 m μ . Von Urobilinogen und Stercobilinogen kann die rote Farbe dadurch unterschieden werden, daß sie im Fall des Porphobilinogens nicht in Chloroform übergeht (S 756) (WATSON (202)).

Eigenschaften und Bestimmung des Hämoglobins und verwandter Farbstoffe

Das menschliche Hämoglobin weist mehrere Typen auf, das totale, das Hämoglobin der Erwachsenen und anomale Hämoglobine, die bei Kranken mit bestimmten Anämien angetroffen werden. An dieser Stelle sollen lediglich die ersten beiden beschrieben werden, außerdem die Eigenschaften des künstlichen Hämoglobins das als in vitro Verbindung aus nativem Globin und Hamatin mit darauffolgender Natriumhydrosulfitreduktion des gebildeten Methämoglobins entsteht.

Eigenschaften der Hamoglobine

Die Kristalle von Oxy-, Carboxy- (Kohlenmonoxid-) und Methämoglobin des Erwachsenen haben bipyramidale oder oktaedrische Form, die JOPE (91) auch im künstlichen Hämoglobin nachweisen konnte.

Nach DRABKIN (43) gehören die Kristalle zum tetragonalen System, nach JOPE (93) zum orthorhombischen. Vermutlich können beide Systeme nebeneinander bestehen. Reduziertes Hämoglobin besitzt eine andere Kristallform, die noch klarzustellen ist.

Das totale Oxyhämoglobin ist zweifellos von dem des Erwachsenen unterschieden. Nach BETKE und MEYER (17) gehört es zum tetragonalen System und zeigt Dodekaederform.

Die Löslichkeit des Hämoglobins ändert sich nach der Art des Globins und ist für die einzelnen Derivate verschieden, so ist Oxyhämoglobin in Wasser löslicher als Hämoglobin. Die Anwesenheit von Salzen sowie pH-Änderung und Temperatur beeinflussen die Löslichkeit. Bei einem bestimmten Salz nimmt, wenn alle anderen Bedingungen gleichgehalten werden, die Löslichkeit als Funktion der Salzkonzentration ab. COHN hat eine Gleichung aufgestellt, die diese Beziehung beschreibt:

$$\log S = \beta - A_s \frac{I}{2}$$

Dabei ist S die Löslichkeit, A_s die Aus-salzungskonstante, $\frac{I}{2}$ die Ionenstärke und β die Löslichkeit, die man nach Extrapolation der Ionenstärke auf Null erhält (Abb 171).

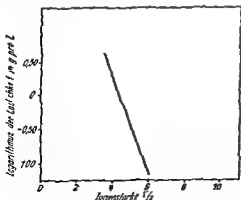
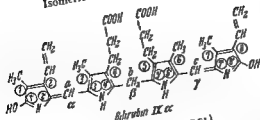


Abb 171 Löslichkeit von Hämoglobin in Ammonsulfatlösungen als Funktion der Ionenstärke

Isomere der Gallenfarbstoffe



Bilirubin IX α
(Nummerierung nach SIEDEL)

In der vereinfachten Nomenklatur von SIEDEL (174) und LEMBRIG (105) bezeichnet das Präfix „Bili“ oder „Bila“ ein Tetrapyrrolmolekül, das die Struktur des Bilirubins IX α besitzt, die Art der Monocarbonbrücken wird vom Präfix nicht berücksichtigt, sie wird durch ein Suffix festgelegt (Der Buchstabe α gibt an, daß das Protoporphyrinmolekül an der Stelle der Methinbrücke α geöffnet wurde)

Wenn die Pyrrole durch drei Methenbrücken ($-\text{CH}_2-$) vereinigt sind, wird das Molekül Bilan genannt. Liegen eine zwei oder drei Methinbrücken vor ($-\text{CH}=\text{}$), heißen die Farbstoffe Bilan, Bilidien oder Bilirubin. Die Stelle der Doppelbindungen wird entweder durch Buchstaben oder durch Zahlen festgelegt. Ist der Vinylrest zu Äthyl reduziert, so wird vor den Ausdruck „Bili“ das Präfix „Meso“ (Mesobilirubin = Mesobiliverdin)

In der Praxis verwendet man immer noch die Vulgarnomenklatur, die zwar durch den Gebrauch geheiligt ist, jedoch weder die Zahl noch die Stellung der Doppelbindungen berücksichtigt.

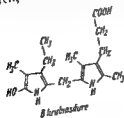
Die Stellungsisomerie der Gallenfarbstoffe hängt nicht von den Seitenketten ab, deren Stellung in den natürlichen Gallenfarbstoffen immer die gleiche ist, da die Öffnung des Porphyrinringes immer an der α Methinbrücke erfolgt. Dagegen entsteht Isomerie durch die unterschiedliche Stellung des Wasserstoffs auf den Monocarbonbrücken mit Verschiebungen der Doppelbindung. Solche Stellungsisomere sind z. B. Mesobiliviolin und Mesobilirubin.

Auch eine cis-trans Isomerie ist theoretisch möglich. Im natürlichen Zustand wird jedoch nur eine Transstellung des Wasserstoffatoms der Methinbrücke (bezogen auf das nächstliegende Stickstoffatom) gefunden.

Optische Isomerie wird nur beim Vorliegen asymmetrischer Kohlenstoffatome, wie im Falle des Stercobilins, gefunden.

Bilirubin

Der erste Schritt zur Aufklärung der Konstitution von Bilirubin (Bilidien 2 a, 7'-c durch analytische Methoden war die Oxydation mit Chromsäure (KUSTER), wo durch, wie im Fall der Protoporphyrine, Hämatinsäure entstand. Dies bestätigt das Vorliegen von Pyrrolkernen, die in β Stellung Methyl- und Propionsäuregruppen tragen. Die Reduktion durch Jodwasserstoffsäure in essigsaurem Milieu ermöglichte es PILORY und THANNHAUSER (138, 139), saure Pyrrolcarbonsäure (Cryptopyrrolsäure und Cryptopyrrolsäure) sowie, als wesentliche Ausbeute dieser Reaktion, ein Dipyrrol, die Bilirubinsäure, darzustellen.



Hämoglobin und die Hämochrome, fehlt aber den Spektren der Porphyrine. Diese Absorption scheint deshalb mit der Bindung zwischen Eisen und Protoporphyrin zusammenzuhängen. Die Banden in weiterem Infrarot entsprechen dem Globin, weisen jedoch keine wesentlichen Unterschiede für die Hämoglobine des Erwachsenen und des Fetus auf.

Die *Elektrophorese* nach TISELIUS zeigte 1944, daß die Wanderung des fötalen Hämoglobins im elektrischen Feld von der des Erwachsenenhamoglobins verschieden ist. Heute verwendet man für diese Untersuchung das Kohlenmonoxydhämoglobin und ersetzt die Tiseliusmethode durch die *Papierelektrophorese*. Die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit der beiden Hämoglobine beruht auf ihrem isoelektrischen Punkt, der für das Erwachsenenkohlenmonoxydhämoglobin bei pH 6,91—6,94 und für das fötale bei 6,97—7,03 liegt. Bei pH Werten über 7 wandern die Kohlenmonoxydhämoglobine zur Anode, bei pH Werten unter 6,9 zur Kathode. Im ersten Fall besitzt das Kohlenmonoxydhämoglobin des Erwachsenen die größere Geschwindigkeit, im letzteren das fötale.

Oxyhamoglobin wird durch *Denaturierung mit Natronlauge* braun; diese Farbänderung geht mit einer Veränderung des Spektrums einher. Ebenso verschiebt sich die Soret'sche Bande und ihr Extinktionskoeffizient nimmt ab. Die Denaturierungsgeschwindigkeit ist beim Erwachsenenoxyhamoglobin wesentlich größer als beim fötalen, eine Eigenschaft, die zur Unterscheidung und zur Messung ihrer Konzentrationen in Gemischen verwertet wird. So war es möglich, die Existenz fötalen Hämoglobins beim Erwachsenen zu beweisen. DERRIER und seine Mitarbeiter (42) haben gezeigt, daß die alkalische Denaturierung des Methämoglobins von Neugeborenen viel rascher erfolgt als die des Oxyhamoglobins. Auch das künstliche Hämoglobin ist gegenüber der Einwirkung von Natronlauge viel labiler als das natürliche.

Bestimmung des Hämoglobins

Die Hämoglobinbestimmung kann von hämatologischen und von atmungsphysiologischen Gesichtspunkten aus betrachtet werden. Im ersten Fall begnügt man sich en bestimmt man das Verhältnis

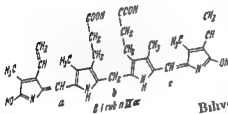
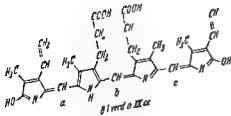
Die Schwierigkeit der Bestimmung des Gesamthämoglobins beruht auf der Inhomogenität des Atmungsfarbstoffes im Blut, der als Hämoglobin, Oxyhamoglobin und inaktives Hämoglobin (Methämoglobin, Hämatin oder unbekannte Farbstoffe), welches keinen Sauerstoff binden kann, vorliegt.

Photometrische Methoden, die auf einer einfachen colorimetrischen Bestimmung (TALLQVIST, SAHLI) beruhen, sind für die Klinik oft ausreichend. Die spektrophotometrischen Methoden erfordern die Umwandlung der verschiedenen Farbstoffe in eine spektralhomogene Substanz, wenn man nicht die optische Dichte bei einer Wellenlänge messen will, bei der sich die Kurven der verschiedenen Farbstoffe kreuzen.

... .. Hämatin (HEIL
... .. elt werden
... .. h DRABKIN

und BETKE (17) besteht die beste Methode in der Darstellung des Cyanmethämoglobins, dessen Absorption bei 540 mμ gemessen wird.

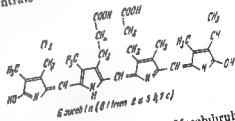
Urobilin



Auf Grund seiner Herkunft war es wahrscheinlich daß Bilirubin wie das Hämatin an seinen Pyrrolkernen zwei Vinylgruppen trägt. II FISCHER und PLICKINGER (58) haben diese Hypothese durch die Totalsynthese bestätigt. Durch eine Reihe komplizierter Reaktionen wurden Vinylneo und Vinylisoneoxanthobilrubin saure dargestellt welche durch Kondensation Biliverdin (Biliterien) ergaben. Behandlung von Biliverdin mit Hydrosulfit in alkalischer Lösung führte zu Bilirubin (Bildien).

Biliverdin

Biliverdin (Biliterien (2 a 5 b 7 c)) unterscheidet sich vom Bilirubin lediglich durch seine höhere Oxidationsstufe, die zentrale Methenbrücke (a b) sowie das benachbarte Atom, welches ein Wasserstoffatom unter Bildung einer Doppelbindung Bilirubin stellt ein Intermediärprodukt der chemischen und der biologischen Bilirubinsynthese dar. Seine Struktur ist deshalb vollkommen bekannt. Durch Hydrierung der Vinylgruppen des Biliverdins erhält man Mesobiliverdin (Mesobiliterien) zu Unrecht auch Glauco-biliverdin genannt, dieses kann aus Mesobilirubin durch die oxydierende Wirkung von Ferrichlorid in essigsaurer Lösung als Mesobiliverdin Fe_2Cl_6 komplex dargestellt werden.



Mesobilirubinogen und Urobilin

Die katalytische Reduktion von Bilirubin (II FISCHER und HABERLAND (54)) führt zu einer Reihe von Abkömmlingen Dihydrobilirubin (Sättigung einer Vinylgruppe) Mesobilirubin (Sättigung zweier Vinylgruppen) Dihydromesobilirubin (zu stützliche Sättigung einer Methinbrücke) und Mesobilirubinogen (Mesobilirubinogen der zweiten Methinbrücke). Diese Substanz ist mit dem Urobilinenogen das aus pathologischem Harn isoliert werden kann identisch.

Mesobilirubinogen wird leicht dehydriert, wobei die zentrale Methenbrücke in eine Methinbrücke überführt wird, ohne die Seitenketten zu verändern, der dadurch entstehende Farbstoff ist Urobilin IX α (Mesobilin 5 b). Die Formeln des Urobilins wurden durch die Synthese (Kondensation der Isobilirubinsäure und des Aldehyds a is Neobilirubinsäure) bestätigt (SIEDEL und MEIER (17)). Das sehr instabile Urobilin zerfällt in einen violetten Farbstoff Mesobiliviolin (Mesobilindien 2 a b b) und einen roten Mesobilurhodin (Mesobilindien 2 a 4 b).

(174) die weiteren Umwandlungsmechanismen aufgeklärt. Die Salpetersäure wirkt auf die Doppelbindungen der terminalen Methinbrücken, und es entstehen an diesen Stellen Carbonylgruppen (Abb 173)

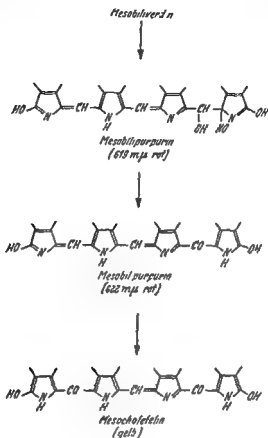
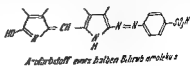


Abb 173 Die schrittweise Oxydation von Mesobiliverdin im Verlauf der Gmelinschen Reaktion

Lange vor der van den Berghschen Reaktion haben GILBERT, HERSCHER und POSTERNAK (67) die Gmelinsche Reaktion erfolgreich zur Bestimmung der Gallenfarbstoffe des Serums angewandt. CHABROL (28) hat diese Bestimmung wieder aufgegriffen und sie auf das oxydierbare Bilirubin des Serums, das dem direkten entspricht, angewandt.

Zahlreiche andere oxydierende Substanzen sind zur Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin vorgeschlagen worden, darunter Fe_2Cl_6 in essigsaurer Lösung und Wasserstoffsuperoxyd. Diese Methoden sind für die Bilirubinbestimmung in Galle und Harn geeignet.

Bei der Diazoreaktion entsteht durch die Einwirkung von salpetriger Säure auf Sulfanilsäure das Diazoreagens, und daraus bildet sich mit Pyrrolen, welche eine freie α - oder β -Stellung enthalten, ein Azofarbstoff. Die einzigen Gallenfarbstoffe, die mit dem Diazoreagens reagieren können, sind Bilirubin und Mesobilirubin. Da in den Pyrrolen dieser Substanz die α - und β -Stellungen besetzt sind,



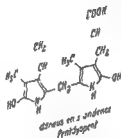
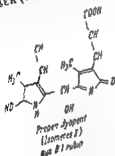
Pentdyopent

D Urobilin

Watson und seine Mitarbeiter (166 166^{nm}) haben aus infizierter Galle auch eine Verbindung isoliert die die Ebene des polarisierten Lichtes im Gegensatz zum Stercobilin nach rechts dreht. Dieses D Urobilin ähnelt in manchen Beziehungen (Spektrum) dem Urobilin IX α . Es ist wahrscheinlich daß D Urobilin durch enzymatische Prozesse in Bakterien entsteht da man es auch durch Inkubation von Mesobilirubinogen mit infizierter Galle erhalten kann (201)

Dipyrroldernivate

Der Abbau von Hämoglobin kann auch zu Dipyrrolverbindungen führen die jedoch weniger bekannt sind als die eigentlichen Gallenfarbstoffe. Es handelt sich dabei um Propentdyopente. Bilifuscin und Bilieleukan die vor allem von SIEDEL (174) untersucht wurden. Einige der Farbstoffe ähneln dem von ECKERLEY und THAYN HALBER (46) beschriebenen Xanthorubin



Propentdyopent ist eine farblose Substanz die durch Reduktion in alkalischem Milieu einen roten Farbstoff gibt dessen Absorptionsbande bei 525 m μ einen Gipfel zeigt daher der Name Pentdyopent (Pent 5 Dyo 2 Pent 5)

Stockvis hatte 1870 Pentdyopent im Harn von Leberkranken entdeckt. DINGOLD (18) nahm 1934 die Untersuchung dieser Substanz als Vorläufer des Pentdyopents vor. Er stellte auch fest daß im Blut nach katalase durch Zerstörung des Hämoglobins. Ebenso führt die Oxydation von Bilirubin zu dem roten Farbstoff Pentdyopent. Die Behandlung mit Hydrolyt im Alkalischen führt zu dem roten Farbstoff Pentdyopent der die Identifikation ermöglicht. Der Gipfel der Absorptionsbande ist je nach der Natur der Ausgangssubstanz (Hämatin oder Bilirubin) verschieden.

H. FISCHER und seine Mitarbeiter haben die Unterschiedlichkeit der Propentdyopente erkannt und bewiesen daß es sich nicht um Monopyrrolverbindungen handeln kann sondern um Pyrromethene oder Oxypyrromethene.

SIEDEL und MÖLLER (176) untersuchten das aus Bilirubin gewonnene Propentdyopent und schrieben ihm die unten abgebildete Formel zu obwohl noch große Unsicherheiten über die Struktur bestehen.

Wenn Häm einer Oxydation unterworfen wird so können je nach dem eingesetzten Metall inbrücken vier Dipyrrolverbindungen entstehen. Man kann davon durch die Oxydation von Mesobilirubin-säure mit Bleitetraacetat

(174) die weiteren Umwandlungsmechanismen aufgeklärt. Die Salpetersäure wirkt auf die Doppelbindungen der terminalen Methinbrücken, und es entstehen an diesen Stellen Carbonylgruppen (Abb 173)

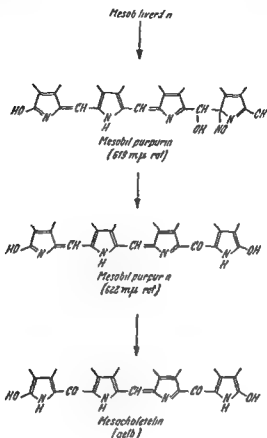
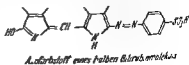


Abb 173 Die schrittweise Oxydation von Mesobiliverdin im Verlauf der Gmelinschen Reaktion

Lange vor der van den Berghschen Reaktion haben GILBERT, HERSCHER und POSTERNYAK (67) die Gmelinsche Reaktion erfolgreich zur Bestimmung der Gallenfarbstoffe des Serums angewandt. CHABROL (28) hat diese Bestimmung wieder aufgegriffen und sie auf das oxydierbare Bilirubin des Serums, das dem direkten entspricht, angewandt.

Zahlreiche andere oxydierende Substanzen sind zur Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin vorgeschlagen worden, darunter Fe_2Cl_6 in essigsaurer Lösung und Wasserstoffsuperoxyd. Diese Methoden sind für die Bilirubinbestimmung in Galle und Harn geeignet.

Bei der Diazoreaktion entsteht durch die Einwirkung von salpetriger Säure auf Sulfanilsäure das Diazoreagens, und daraus bildet sich mit Pyrrolen, welche eine freie α - oder β -Stellung enthalten, ein Azofarbstoff. Die einzigen Gallenfarbstoffe, die mit dem Diazoreagens reagieren können, sind Bilirubin und Mesobilirubin. Da in den Pyrrolen dieser Substanz die α - und β -Stellungen besetzt sind,



Die Porphyrine sind in den biologischen Medien wahrscheinlich kolloidal gelöst. In Wasser lösen sie sich bei neutraler Reaktion nicht wohl, aber in alkalischer oder saurer Lösung. Ein wichtiges Charakteristikum ist ihre *Salzsäurezahl*; sie ist durch diejenige Salzsäurekonzentration definiert, mit der zwei Drittel eines Porphyrins aus einem gleichen Volumen Äther extrahiert werden können.

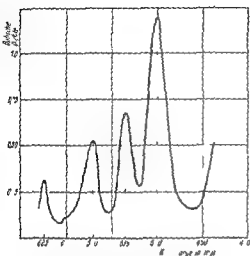


Abb 169 Spektrum von Uroporphyrin I methylester im alkalischen (Verband des Spektrum im Sichtbaren = eigene Messung)

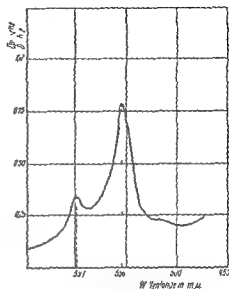


Abb 170 Zweibandiges Spektrum des freien Protoporphyrins in 2n HCl (eigene Messung)

Die Spektren der Isomeren sind identisch; die der verschiedenen Porphyrine etwas gegeneinander verschoben. An der Grenze des Ultraviolett liegt bei 400 mμ eine charakteristische Bande, benannt nach Soxer. Im Sichtbaren wird das Spektrum sowohl vom Lösungsmittel als auch vom pH beeinflusst. Im Alkalischen zeigt es vier (manchmal sechs) Banden (Abb 169); im Sauren zwei (Abb 170).

Bei Ultraviolettbestrahlung zeigen die Porphyrine rote Fluoreszenz. Die maximale Fluoreszenz wird mit Wood'schem Licht (3650 Å) erreicht.

Isolierung und Bestimmung der Porphyrine

Die verschiedenen Porphyrine können durch Chromatographie ihrer Methylester getrennt werden (51). Die Identifikation der freien Form erfolgt papierchromatographisch nach Nicholas und Rimington (129). Diese langwierige und schwierige, aber nicht sehr quantitative Methode ist vor allem für die Forschung wichtig.

In der Praxis extrahiert und bestimmt man Porphyrine auf folgende Weise: Coproporphyrin I und III werden durch Äther extrahiert, das Waldenstrom'sche Uroporphyrin (S 785) durch Äthylacetat und Uroporphyrin I, das in all diesen Lösungsmitteln unlöslich ist, wird auf einem Calciumphosphatniederschlag adsorbiert (119). Die drei Gruppen der Porphyrine werden dann mit Salzsäure extrahiert und spektrophotometrisch bestimmt (Rimington (148)).

können auf Grund der Arbeiten von PEDERSON und WALDENSTROM (133) nicht mehr aufrecht erhalten werden, diese Autoren haben gezeigt, daß das Serumbilirubin in jedem Fall an das Albumin gebunden ist. Heute neigt man der Ansicht zu, daß die Gallensalze die direkte Reaktion begünstigen. Diese Hypothese wird durch den immer wieder erhobenen Befund unterstützt, daß im Serum bei Ikterus das direkte Bilirubin gemeinsam mit gallensauren Salzen gefunden wird.

Mesobilirubinogen (Mesobilan) und Stercobilinogen sind die einzigen Farbstoffe, die mit Paradimethylaminobenzaldehyd in salzsaurem Milieu eine rote Farbe, die Ehrlichsche Reaktion, geben. In Anwesenheit von Natriumacetat kann die Farbe mit Chloroform extrahiert werden zum Unterschied von Porphobilinogen, das ebenfalls einen roten Farbstoff liefert, der in Chloroform jedoch nicht löslich ist (S. 750). Die Ehrlichsche Reaktion ist zur Bestimmung von Mesobilirubinogen und Stercobilinogen im Harn und Stuhl angewandt worden (SCHWARTZ (165)).

Tabelle 98 Charakteristische Reaktionen der wichtigsten Gallenfarbstoffe

	Bili rubin	Meso bili rubin	Mesobili rubi nogen	Urobilin	Sterco bili nogen	Sterco bilin	Bili verdin	Meso bili verdin
Gmelinsche Reaktion	+	+	○	○	○	○	+	+
Oxydation durch Fe_2Cl_6	+	+	○	+	○	komplex	○	○
Diazoreak- tion	+	+	○	○	○	○	○	○
Ehrlichsche Reaktion	○	○	+	○ (+ nach Behand- lung mit Fe^{++} im Alkali- schen)	+	○ (+ nach Behand- lung mit Fe^{++} im Alkali- schen)	○	○
Schlesinger- sche Reak- tion	○	○	○ (+ nach Oxydation mit Jod)	+	○ (+ nach Oxydation mit Jod)	+	○	○

Über den Mechanismus der Reaktion ist noch wenig bekannt. Paradimethylaminobenzaldehyd kondensiert sich mit Pyrrolen, die eine freie α Stelle besitzen. Bei den Chromogenen der Galle kommt diese Verbindung nur an den terminalen Methen ($-\text{CH}_2-$) Brücken mit oder ohne Aufspaltung des Moleküls zustande, denn die Blockierung der zentralen Brücke verhindert die Reaktion nicht, außerdem geben Farbstoffe, denen die terminalen Methenbrücken fehlen, wie z. B. Bilirubin die charakteristische Färbung nicht.

Ist das Eiweiß rein und monodispers entsteht dabei eine Gerade. Auf Grund dieser Gesetzmäßigkeit haben ROCHZ und seine Mitarbeiter (153) durch Untersuchungen der Kurven des Carboxyhämoglobins die Typen f_1 und f_2 des totalen Hämoglobins und a_1 , α_1 und α_2 des Erwachsenenhamoglobins unterschieden.

Die Absorption im Ultravioletten beruht auf den aromatischen Aminosäuren des Globins vor allem dem Phenylalanin, das Licht zwischen 250 $m\mu$ und 270 $m\mu$ absorbiert. Das Tryptophan des Erwachsenenhamoglobins ruft einen Gipfel bei 291 $m\mu$ hervor, der bei totalem Hämoglobin auf 289,8 $m\mu$ verschoben ist. Diese geringe Verschiebung konnten BEAVER und HOLIDAY (9) benutzen, mit Hilfe einer sehr genauen Technik das Verschwinden des totalen Hämoglobins im Blute Neugeborener und Kleinkinder als Funktion des Alters zu verfolgen.

Die Absorption im Sichtbaren und im nahen Ultraviolett wird durch Ham hervorgerufen, aber durch die Art des Eiweißes ebenfalls etwas beeinflusst.

Die Soretische Bande zeigt den Ringschluß des Tetrapyrrolsystems und die Anwesenheit konjugierter Doppelbindungen an. Sie liegt immer in der Gegend von 400 $m\mu$, ist jedoch verschieden für Hämoglobin (425 $m\mu$ Oxyhämoglobin 414,5 $m\mu$), Kohlenmonoxydhämoglobin (420 $m\mu$) und Methämoglobin (406 $m\mu$); dagegen ist sie bei Erwachsenen- und totalen Hämoglobinen identisch.

Auch die zwei Banden im Sichtbaren bei 576 $m\mu$ (Bande α) und bei 540 $m\mu$ (Bande β) der Oxyhämoglobine sind beim Erwachsenen und beim Fetus gleich. Durch Reduktion zu Hämoglobin entsteht eine einzige, die Stokesche Bande, deren Gipfel bei 555 $m\mu$ liegt (Abb. 172).

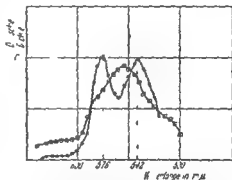


Abb. 172. Spektrum von Hämoglobin (□ □ □) und Oxyhämoglobin (× × ×) (eigene Messung).

Auch das Spektrum des Kohlenmonoxydhämoglobins zeigt die α - und β -Bande, jedoch sind sie hier, verglichen mit denen des Oxyhämoglobins, gegen kürzere Wellenlängen verschoben und durch Hydrosulfit nicht zu einer einzigen Bande reduzierbar.

Methämoglobin verhält sich wie ein Indikator: braun im sauren, rot im alkalischen Bereich (HALROWITZ (80), VLES (190)). Dies bedeutet, daß sich sein Spektrum je nach den pH-Bedingungen ändert. In saurer Lösung weist es eine schmale Bande im Roten (630 $m\mu$) und eine breite im Blauen auf. Im Alkalischen hat es zwei Banden in der Nachbarschaft der α - und β -Banden des Oxyhämoglobins, sowie eine weitere bei 500 $m\mu$.

Die Hämochrome zeigen ein Absorptionsspektrum, das dem des Oxyhämoglobins ähnlich ist.

Die Spektren des Hämamins hängen von seiner Darstellungsweise ab. Das saure Hämamin ähnelt in seinem Spektrum dem sauren Methämoglobin, das zu Häm reduzierte Hämamin zeigt lediglich eine diffuse Bande zwischen 540 $m\mu$ und 560 $m\mu$.

Das Infrarotspektrum ist zuerst von VLES und später von MERKELBACH untersucht worden; der die Bande bei 0,92–0,93 μ gefunden hat. Sie ist charakteristisch für

Eine Bestimmung des Eisens ermöglicht zweifellos die genaueste Hämoglobinbestimmung doch ist ihre Anwendung sehr schwierig Eisen wird nach Veraschung zum zweiwertigen reduziert und der mit α α Dipyridyl gebildete Komplex photometriert

Die gasometrische Methode (VAN SLYLE) beruht auf der Messung des Kohlenmonoxyds das bei der Umwandlung von Kohlenmonoxydhämoglobin zu Methämoglobin unter der Wirkung von Kaliumferricyanid frei wird

Zur Identifizierung und spektrophotometrischen Messung anderer Blutfarbstoffe bestimmt man im allgemeinen die Absorptionskurve im Sichtbaren (HEILMEYER (86)) In Sonderfällen (Methämoglobin) mißt man die optische Dichte bei zwei verschiedenen Wellenlängen und berechnet anschließend den Quotienten aus beiden Zahlen Sein Wert ist für jede Substanz charakteristisch

Eigenschaften und Bestimmung der Gallenfarbstoffe

Eigenschaften der Gallenfarbstoffe

Mit Ausnahme des Stercobilinogens und der Dipyrrrolfarbstoffe hat man alle natürlichen Gallenfarbstoffe in kristallisiertem Zustand erhalten Sie sind in gewissen organischen Lösungsmitteln und in Essigsäure löslich in Wasser nur im Alkalischen In Gegenwart von Taurocholsäure gehen sie kolloidale Lösungen

Die Spektren der Gallenfarbstoffe variieren mit der Zahl der Pyrrolkerne und der konjugierten Doppelbindung Die Dipyrrylmethene sind in der Regel intensiv gelb gefärbt und ihre Spektren zeigen zwei Absorptionsbanden bei 450 $m\mu$ und bei 250 $m\mu$

Da Bilrubin aus zwei durch eine CH_2 Brücke verbundenen Dipyrrylmethenen besteht absorbiert es im Violetten mit einem doppelt so großen molaren Extinktionskoeffizienten wie das Dipyrrylmethen In Chloroformlösung beobachtet man das Maximum bei 450 $m\mu$ während es sich in alkalischer wässriger Lösung gegen 430 $m\mu$ bis 440 $m\mu$ und im Serum unter dem Einfluß der Eiweiße (HEILMEYER (86)) gegen 470 $m\mu$ verschiebt

Bilirubin aus der Gallenblase des Hundes weist zwei Gipfel auf bei 400 $m\mu$ und bei 420 $m\mu$ (POLONOVSKI (140))

Die Spektren des Urobilins und des Stercobilins beruhen auf der Anwesenheit eines zentralen Dipyrrylmethens im Molekül Die beiden endständigen Pyrrole erhöhen den molaren Extinktionskoeffizienten

Das Spektrum des Biliverdins ist von dem der vorgehenden Substanz verschieden da in ihm vier Pyrrole durch konjugierte Methinbrücken ($-CH=$) verbunden sind Es weist eine starke Bande im nahen Ultraviolett und eine deutliche Bande im Rot mit einem Maximum bei 675 $m\mu$ auf

Nachweis und Bestimmung der Tetrapyrrolfarbstoffe

In der Reaktion von TIEDEMANN und GUELTY überlagert man nitrose Salpetersäure mit verdünntem ikterischem Harn wodurch eine Reihe farbiger Ringe entsteht grün rot orange gelb Mit reinem Bilrubin ergibt die gleiche Reaktion Biliverdin (grün) mit Mesobilrubin Glucobilin (blau) von letzterem ausgehend hat SIEDEL

GRANICK (70) nimmt an, daß Häm, welches nicht an eine stickstoffhaltige Base gebunden ist, sich in α Hydroxyham und dann in einen Ketonkörper umwandelt der sich an α öffnet und dadurch ein „Verdoham“ (ohne stickstoffhaltige Base) und im weiteren einen Ferrobiliverdinkomplex liefert. Dieses Schema stellt in gewisser Weise die Anwendung der Vorschläge von H. FISCHER und LIBOWITZKY auf das Häm dar (S. 758).

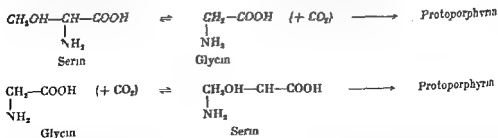
Biosynthese des Hämoglobins

Biosynthese des Protoporphyrins

SHEMIN und RITTENBERG (169) zeigten als erste, daß Glycin die Stickstoffatome der Tetrapyrrolringe liefern kann. Der oralen Aufnahme von Glycin, das einen Überschuß schwerer Stickstoffatome (^{15}N) enthielt, folgte eine Anreicherung des Isotops im isolierten Häm. Vergleichende Untersuchungen bei der eiweißarm ernährten Ratte zeigten, daß die Aufnahme von Ammoniumionen, Glutaminsäure, Prolin, Leucin, Histidin oder Asparaginsäure mit schwerem Stickstoff nur zu einem sehr geringen Einbau von ^{15}N in Häm führt. MUIR und NEUBERGER (122) haben weiter bewiesen, daß auch Athanolamin kein direkter Vorläufer des Häms sein kann.

Im Laufe der Zeit suchte man nach einem biologischen System, welches einfacher als das Ganztier ist, um die excessive Verdünnung des zugeführten Isotops zu verhindern. ALTMAN und Mitarbeiter (2, 3) haben die *in vitro* Inkubation von Glycin mit Milzextrakten oder Homogenaten von Knochenmark als brauchbar erkannt. LONDON, SHEMIN und RITTENBERG (109, 110, 111) haben gefunden, daß Blut, welches Reticulocyten enthält (spontane oder experimentelle hämolytische Anämien), auch zur Hämsynthese befähigt ist, ohne daß jedoch eine direkte Beziehung zwischen der Zahl der Reticulocyten und dem Grad des Isotopeneinbaues besteht. Da kernhaltige Erythrocyten ebenfalls die Fähigkeit zur Hämoglobinsynthese *in vitro* besitzen, haben SHEMIN und seine Mitarbeiter für ihre Untersuchungen die Erythrocyten der Ente und Hämolyse daraus verwendet (168).

Im Verlauf der *in vitro* Inkubation kann auch Serin im gleichen Maße wie Glycin in Häm eingebaut werden. Die engen Beziehungen, die zwischen den drei Substanzen bestehen, konnten auf zwei Arten wiedergegeben werden:



Bei Überschuß von gewöhnlichem Serin wird markiertes Glycin leicht in Häm eingebaut, während markiertes Serin in Gegenwart von größeren Mengen nicht isotopem Glycin nicht eingebaut wird. Dies beweist die Richtigkeit der ersten Reaktionsformel.

schließt man daraus, daß die Moleküle im Verlauf der Reaktion in zwei Stücke zerschnitten werden. Dies geschieht vermutlich an der Stelle der zentralen Methenbrücken, wodurch zunächst Neo und Isoncoxanthobilirubinsäure entstehen. Diese verbinden sich mit dem Diazoreagens und geben in saurer Lösung einen roten Farbstoff, der die photometrische Bestimmung des Bilirubins ermöglicht. In alkalischer Lösung ist der gleiche Farbstoff grün. Die Reaktion, welche ENALICH entdeckt hat, ist von VAN DEN BERGH (14) auf das Serum angewandt worden. Dieser Autor hat auch das wechselnde Verhalten des Bilirubins gegenüber dem Diazoreagens gezeigt.

Das Bilirubin im Serum von Kranken mit Hepatitis oder Verschlaufraktus gibt die van den Berghsche Reaktion sofort. Es ist das „direkte Bilirubin“. Im Gegensatz dazu reagiert das Bilirubin im Serum von normalen Personen oder von Kranken mit hämolytischem Ikterus überhaupt nicht oder nur sehr langsam. Es wird „indirekt“ genannt. Reines kristallisiertes Bilirubin ist immer indirekt. Der Zusatz von Athanol macht aus der indirekten Reaktion eine sofortige direkte Reaktion. Die beiden Bilirubine können im Serum auch gleichzeitig vorkommen, wobei einmal das eine einmal das andere überwiegen kann.

Die Bestimmung des direkten Bilirubins erfolgt durch Zusatz von Diazoreagens zum Serum mit anschließender Colorimetrie. Gibt man Athanol zu, so entspricht die rote Farbe dem Gesamtbilirubin, d. h. der Summe aus dem direkten und dem indirekten Bilirubin. Aus der Differenz zwischen dem Gesamtbilirubin und dem direkten erhält man dann den Wert für das indirekte.

Der Nachteil des Athanols beruht auf der Fällung von Eiweißen, die einen Teil des Bilirubins adsorbieren. Um diese Nebenreaktion zu umgehen, haben THANNHAUSEN und ANDERSEN (181) das Athanol erst zugesetzt, wenn die direkte Reaktion beendet war. Andere Substanzen, welche ebenfalls das indirekte Bilirubin zur Reaktion bringen können, ohne jedoch dabei die Eiweiße auszufallen, sind im folgenden vorgeschlagen worden: Verdünntes Methanol (MALLOY und EVELYN (116)) und Coffeinbenzolat (JEDRASSIK und GROF (93)).

Auf Grund unterschiedlicher Löslichkeit ist es möglich, das indirekte Bilirubin mit Hilfe von Chloroform oder Benzol aus dem Serum zu extrahieren, während das direkte Bilirubin dort gelöst bleibt. Diese Extraktion mit organischen Lösungsmitteln ist jedoch häufig unvollständig. NAJJAR (123^{bis}) hat eine Methode mitgeteilt, bei der direktes und indirektes Bilirubin durch Kristallisation getrennt werden sollen.

Eine andere Methode der Bestimmung durch Diazotierung wurde von CHABROL (27) vorgeschlagen. Sie besteht darin, daß das Diazoreagens einer Verdünnungsreihe des Serums in Magnesiumsulfatlösung zugesetzt wird. Nach einer Viertelstunde erscheint an der Grenzfläche der beiden Lösungen ein farbiger Ring, der bis zu einer bestimmten Verdünnung bestehen bleibt und nach dieser Verdünnung den Namen Grenzring erhält. Mit dieser Methode mißt man Gesamtbilirubin.

Kinetische Untersuchungen der Diazoreaktion durch eine Reihe von Autoren führten zur Beschreibung sogenannter rascher, verzögerter und biphasischer Reaktionen. Die Ansicht von VAN DEN BERGH, nach der nur die Diazoreaktion, die innerhalb zwei Minuten nach dem Zusatz des Reagenses stattgefunden hat, direktes Bilirubin anzeigt, ist die einzig brauchbare geblieben.

Verschiedene Hypothesen sind aufgestellt worden, um das unterschiedliche Verhalten der beiden Bilirubine gegenüber dem Diazoreagens zu erklären. Man vermutet, daß die Anwesenheit von bestimmten Substanzen im Serum die direkte oder die indirekte Reaktion begünstigt. Theorien, welche diese Rolle den Eiweißen zuschreiben,

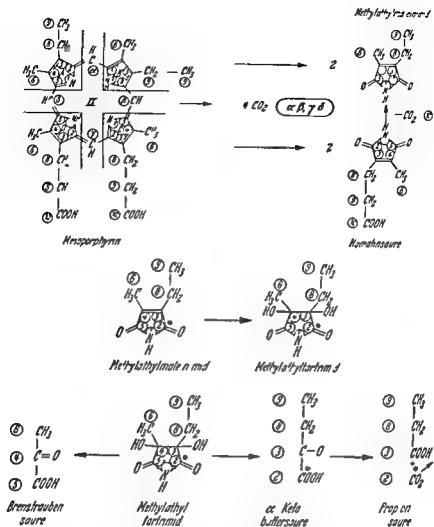


Abb 174 Partieller Abbau des Mesoporphyrins zum Nachweis der Stellung radioaktiver Kohlenstoffatome bei Isotopenversuchen

Zur Vereinfachung der Darstellung wurden die Pyrrolkerne und ihre Atome nach WITTENBERG bezeichnet und nummeriert. Die Zahl 7 gehört zur Carboxylgruppe des Essigsäureesters, der zwar nicht im Mesoporphyrin und Protoporphyrin, wohl aber im Uroporphyrin (S 766) der Grundlage der Nomenklatur vorkommt.

Die gesamte Radioaktivität liegt in der α-Ketobuttersäure, welche den rechten Teil des Methylalanyltartrimidmoleküls bildet. Durch Decarboxylierung verliert diese Säure ihre Radioaktivität, welche sich dann im CO₂ wiederfindet. Dies bedeutet, daß der Kohlenstoff 2 des Methylalanylmaleimids aus dem Glycin stammt.

Zusammenfassend liefert also Glycin die vier Stickstoffatome der Pyrrole (Position 1) und die vier Kohlenstoffatome der Position 2 und die vier Kohlenstoffatome der Methinbrücken.

Nachdem Glycin der Vorläufer von nur acht Kohlenstoffatomen unter den 34 des Mesoporphyrinmoleküls ist, haben neuere Untersuchungen die wichtige Rolle der Essigsäure in der Biosynthese der Porphyrine gezeigt.

schließt man daraus, daß die Moleküle im Verlauf der Reaktion in zwei Stücke zerschnitten werden. Dies geschieht vermutlich an der Stelle der zentralen Methenbrücken, wodurch zunächst Neo und Isonoxanthobilirubinsäure entstehen. Diese verbinden sich mit dem Diazoreagens und geben in saurer Lösung einen roten Farbstoff, der die photometrische Bestimmung des Bilirubins ermöglicht. In alkalischer Lösung ist der gleiche Farbstoff grün. Die Reaktion, welche EHRLICH entdeckt hat, ist von VAN DEN BERGH (14) auf das Serum angewandt worden. Dieser Autor hat auch das wechselnde Verhalten des Bilirubins gegenüber dem Diazoreagens gezeigt.

Das Bilirubin im Serum von Kranken mit Hepatitis oder Verschlaußikterus gibt die van den Berghsche Reaktion sofort. Es ist das „direkte Bilirubin“. Im Gegensatz dazu reagiert das Bilirubin im Serum von normalen Personen oder von Kranken mit hämolytischem Ikterus überhaupt nicht oder nur sehr langsam. Es wird „indirekt“ genannt. Reines kristallisiertes Bilirubin ist immer indirekt. Der Zusatz von Athanol macht aus der indirekten Reaktion eine sofortige direkte Reaktion. Die beiden Bilirubine können im Serum auch gleichzeitig vorkommen, wobei einmal das eine, einmal das andere überwiegen kann.

Die Bestimmung des direkten Bilirubins erfolgt durch Zusatz von Diazoreagens zum Serum mit anschließender Colorimetrie. Gibt man Athanol zu, so entspricht die rote Farbe dem Gesamtbilirubin, d. h. der Summe aus dem direkten und dem indirekten Bilirubin. Aus der Differenz zwischen dem Gesamtbilirubin und dem direkten erhält man dann den Wert für das indirekte.

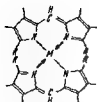
Der Nachteil des Athanols beruht auf der Fällung von Eiweißen, die einen Teil des Bilirubins adsorbieren. Um diese Nebenreaktion zu umgehen, haben THANNHAUSER und ANDERSEN (181) das Athanol erst zugesetzt, wenn die direkte Reaktion beendet war. Andere Substanzen, welche ebenfalls das indirekte Bilirubin zur Reaktion bringen können ohne jedoch dabei die Erweiße auszufallen, sind im folgenden vorgeschlagen worden: Verdünntes Methanol (VALLOY und EVELYN (116)) und Coffeinbenzoat (JENDRÁŠIK und GROF (93)).

Auf Grund unterschiedlicher Löslichkeit ist es möglich, das indirekte Bilirubin mit Hilfe von Chloroform oder Benzol aus dem Serum zu extrahieren, während das direkte Bilirubin dort gelöst bleibt. Diese Extraktion mit organischen Lösungsmitteln ist jedoch häufig unvollständig. NAJJAR (121^{bis}) hat eine Methode mitgeteilt, bei der direktes und indirektes Bilirubin durch Kristallisation getrennt werden sollen.

Eine andere Methode der Bestimmung durch Diazotierung wurde von CHABROL (27) vorgeschlagen. Sie besteht darin, daß das Diazoreagens einer Verdünnungsreihe des Serums in Magnesiumsulfatlösung zugesetzt wird. Nach einer Viertelstunde erscheint an der Grenzfläche der beiden Lösungen ein farbiger Ring, der bis zu einer bestimmten Verdünnung bestehen bleibt und nach dieser Verdünnung den Namen Grenzring erhält. Mit dieser Methode mißt man Gesamtbilirubin.

Kinetische Untersuchungen der Diazoreaktion durch eine Reihe von Autoren führten zur Beschreibung sogenannter rascher, verzögerter und biphasischer Reaktionen. Die Ansicht von VAN DEN BERGH, nach der nur die Diazoreaktion, die innerhalb zwei Minuten nach dem Zusatz des Reagenses stattgefunden hat, direktes Bilirubin anzeigt, ist die einzig brauchbare geblieben.

Verschiedene Hypothesen sind aufgestellt worden, um das unterschiedliche Verhalten der beiden Bilirubine gegenüber dem Diazoreagens zu erklären. Man vermutet, daß die Anwesenheit von bestimmten Substanzen im Serum die direkte oder die indirekte Reaktion begünstigt. Theorien, welche diese Rolle den Eiweißen zuschreiben,



Metallfreie Porphyrine
nach Porter [143] 1

Der Zusatz von Zinkacetat in alkalischer Lösung (*Schleisingersche Reaktion*) führt bei den Farbstoffen, die in einem Tetrapyrrolmolekül ein Dipyrromethen enthalten zu grüner Fluoreszenz Urobilin und Stercobilin (oder ihre Chromogene nach Oxydation durch Jod) geben eine positive Reaktion. Eine Bestimmungsmethode für Urobilin und Stercobilin, die auf der Fluoreszenz einer Verdünnungsreihe beruht ist vorgeschlagen worden. Die Bestimmung durch Reduktion von Chromogen und daraufhin folgende Ehrlichsche Reaktion ist jedoch vorzuziehen. Tabelle 98 faßt die wichtigsten Reaktionen

der Gallenfarbstoffe noch einmal zusammen.

Nachweis und Bestimmung der Dipyrrolfarbstoffe

Abgesehen von der einfachen Bestimmung des Propionidopynts (S. 747) ist die Identifizierung und Bestimmung der anderen Farbstoffe noch eine Aufgabe für die Forschung.

Umwandlung von Hämoglobin in Gallenfarbstoffe in vitro

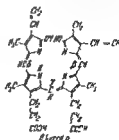
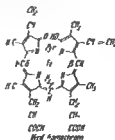
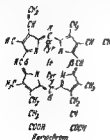
Man weiß seit langem, daß das Hämoglobin im tierischen Organismus in Gallenfarbstoffe umgewandelt wird, doch liegt der Mechanismus dieses Abbaues immer noch im Dunkel.

Nach der einfachsten Hypothese wird Häm vom Eiweiß gelöst und in Protoporphyrin umgewandelt, dessen Ring durch Sprengung der Methinbrücke aufgespalten wird. Diese Annahme ist mit Sicherheit falsch, weil aus Protoporphyrin im Körper niemals Gallenfarbstoffe entstehen und man auch keine chemische Möglichkeit kennt, Protoporphyrin in Bilirubin umzuwandeln. Es ist deshalb notwendig, eine andere Erklärung für die Biligenese zu finden.

H. FISCHER und LINDNER (56) haben als erste gezeigt, daß in Pyridin gelöstes Häm sich unter dem Einfluß von Hefe, Leberbrei oder Pyrrogallol in einen grünen Farbstoff umwandelt. WARBURG und NEGELEIN haben diese Tatsache im weiteren bestätigt (195). Sie behandelten in Pyridin gelöstes Häm mit Hydrazinhydrochlorid und erhielten grünes Häm, das als Methylester kristallisiert werden konnte. Die Behandlung mit Jodwasserstoffsäure führte bei diesem Häm, das Eisen und Chlorid enthielt, nicht zum Porphyrin, was beweist, daß im grünen Häm der Tetrapyrrolring bereits offen ist.

Verdohämochrom

LEMBERG (104) zeigte 1935, daß der Methylester des grünen Häms ein Doppelsalz aus Fe_2Cl_6 und dem Dimethylester von Biliverdin ist; letzteres konnte er in kristallisierter Form erhalten.



Dagegen synthetisierte das Knochenmark Globin rascher als die Milz, was auch vor Bestrahlung der Fall war. Untersuchungen über die experimentelle Beryllumintoxikation (STOKINGER (178)) haben keine Unterschiede in der Synthese der beiden Bestandteile des Hämoglobins, sondern lediglich eine parallelgehende Verlangsamung gezeigt. Es muß weiter bemerkt werden, daß die Vorgänge, welche zur Bildung anormaler oder foetaler Hämoglobine führen, noch nicht erforscht sind.

Wenn auch unsere Kenntnisse über den Einbau von Eisen in Protoporphyrin (69) noch mangelhaft sind, so sind sie doch noch besser als die über die Bindung des Häm an das Globin. Nach dem Eiseneinbau kann die COO-Gruppe der Propionsäure des Protoporphyrins sich möglicherweise gegen zwei positiv geladene Gruppen an der Oberfläche des Globins richten und dadurch die Eisenedazolbindung herbeiführen (GRAVICK (73)). Nach der Zerstörung des Hämoglobulinmoleküls kann das Globin wie das Eisen, wiederverwertet werden, während das Protoporphyrin abgebaut wird.

Cytochemie der Biosynthese des Hämoglobins

Im Verlauf schwerer Anämien kann die Leber und vor allem die Milz an der Hämoglobinsynthese teilnehmen. Man kann infolgedessen dann auch an diesen Organen die normalerweise im Knochenmark stattfindenden Vorgänge betrachten.

Cytochemische Arbeiten über das Knochenmark haben eine Reihe wichtiger Einsichten gebracht (ERRERA (48)). Der Beginn der Hämoglobinsynthese beim Menschen liegt vermutlich im Stadium der polychromatophilen Erythroblasten, das Ende (wenigstens bei Säugetieren) im Zeitpunkt des Verschwindens des Kernes. Die Basophilie nimmt bereits vor dem Auftreten des Hämoglobins ab, ebenso verschwinden die Nucleolen, doch wird die Protoporphyrinsynthese nun erst eingeleitet. BRACHET und JEEVER (23) glauben, daß die Ribonucleinsäure und nicht die Deoxyribonucleinsäure an diesen Vorgängen beteiligt ist. Die Abwesenheit des Zellkernes hemmt die Hämoglobinsynthese nicht, da die Reticulocyten dazu noch in der Lage sind, die keine Deoxyribonucleinsäure mehr enthalten. Der wesentlichste Zweck der Kerne wäre danach der Schutz der Microsomen in der Zelle. Der Kernverlust aus den roten Blutkörperchen zieht den Verlust von Microsomen nach sich, die jedoch in den Reticulocyten noch hinreichend vorhanden sind, um die Hämoglobinsynthese sicher zustellen.

Die Wichtigkeit der Nucleinsäuren, die nicht nur an der Synthese der Proteidbin-

die Bildung von Purinbasen gehemmt wird, könnte die nicht verwertete Uridylsäure zu Porphobilinogen kondensieren. Störungen des Purinstoffwechsels, die im Verlauf der Porphyrinen beobachtet werden, scheinen auf diese Möglichkeit hinzudeuten.

Faktoren, welche die Hämoglobinsynthese begünstigen

bildung gleichzeitig anregen

Choleglobin

Durch Behandlung von Hämoglobin mit Ascorbinsäure in gepufferten Lösungen bei Anwesenheit von Luft erhielt LEMBERG Choleglobin einen Farbstoff der Eisen und Globin enthält. Die Reaktion findet nur statt, wenn die Ascorbinsäure gleich zeitig oxydiert wird. Es handelt sich also um eine gekoppelte Reaktion (106). Choleglobin besitzt eine Absorptionsbande im Roten ($\lambda_{70} \text{ m}\mu$), die unter dem Einfluß reduzierender Substanzen gegen die kurzen Wellenlängen verschoben wird. Es wurde bis jetzt nicht in reinem Zustand dargestellt, da es nur sehr schwer von überschüssigem Hämoglobin abgetrennt werden kann.

Choleglobin kann auch durch die Wirkung von Wasserstoffperoxyd auf Hämoglobin dargestellt werden, doch nimmt LEMBERG an, daß dieses Oxydationsmittel bei Anwesenheit von Ascorbinsäure nur eine sekundäre Rolle spielt. Tatsächlich kann die Reaktion durch Katalase, die Wasserstoffperoxyd zerstört, nur verlangsamt, aber nicht aufgehoben werden.

Die Struktur der prosthetischen Gruppen des Choleglobins ist nicht geklärt. Sie kann mit der der Verdohämochrome nicht identisch sein, da die Spektren verschieden sind. Dennoch bestehen enge Beziehungen, die gleiche Art der Darstellung durch Oxydoreduktion, die Leichtigkeit, mit der das Eisen abgehangt wird, die Bildung von Biliverdin aus der einen sowie der anderen Substanz sprechen für eine Verwandtschaft.

Setzt man einer choleglobinhaltigen Lösung Essigsäure zu, so erhält man Gallenfarbstoffe, die mit Äther extrahiert werden können. Diese Tatsache beweist, daß wenigstens *in vitro* Choleglobin ein Intermediärprodukt der Synthese der Gallenfarbstoffe sein kann. Andererseits kann man auch aus normalen roten Blutkörperchen in essigsaurer Lösung mit Äther eine geringe Menge Farbstoffe extrahieren. Ihr natürliches Vorkommen wird jedoch von GARDIKIS (63) angezweifelt, der sie als Produkte der angewandten Reagenzien und der Anwesenheit von Sauerstoff ansieht, da diese Farbstoffe auch aus kristallisiertem Hämoglobin durch ähnliche Behandlung dargestellt werden können. Dagegen enthalten die Erythrocyten von phenylhydrazin vergifteten Tieren wahrscheinlich größere Mengen von Substanzen, die mit dem Choleglobin verwandt sind. GAJPOS und TIPREZ (62) haben gezeigt, daß die Substanz der Heinzschen Körperchen mit Choleglobin identisch ist, eine Feststellung, die LIÉBERQ (107^{bis}) bestätigt hat.

Man hat das Choleglobin von LEMBERG mit dem α -Pseudohämoglobin von BARKAN in Beziehung gebracht, ebenfalls eine Verbindung, deren labiles Eisen leicht durch Salzsäure abgehangt werden kann. LEMBERG nimmt an, daß die Substanz von BARKAN ein Cholehämochrom ist (d. h. denaturiertes Globin enthält). Aus dem Choleglobin kann das Eisen auch nach Einwirkung von Kohlenmonoxyd leicht abgespalten werden, während das Eisen des α -Pseudohämoglobins nach der Einwirkung von Kohlenmonoxyd stabil ist.

Auch Beziehungen zwischen Choleglobin und Sulfhämoglobin werden erörtert. Nach LEMBERG handelt es sich bei vielen Sulfhämoglobinpräparaten um eine Mischung von echtem Sulfhämoglobin und Choleglobin.

Weitere Abbaumethoden für Hämoglobin *in vitro* sind vorgeschlagen worden. KEXCH und seine Mitarbeiter (98) haben gezeigt, daß Methämoglobin, Methämalbumin und selbst Hämatin durch gekoppelte Oxydationen mit Ascorbinsäure, Gallenfarbstoffe bilden können.

Durch die Wirkung von Bakterien auf die Nahrungsstoffe werden Porphyrine in der Mundhöhle, dem Dünndarm und der rechten Colonhalfte gebildet, sie werden durch den Stuhl ausgeschieden (150—400 γ in 24 Stunden, einschließlich Coproporphyrin I aus der Galle). Ein Teil wird durch den Darm resorbiert, gelangt in die Pfortader und kehrt über die Gallenwege in den Darm zurück. Dieser enterohepatische Kreislauf erklärt, warum in der Galle Porphyrine aus dem Chlorophyll vor kommen. Myoglobin oder Hämoglobin führen zur Bildung von Deuteroporphyrin, das als symptomatisch für eine intestinale Blutung gelten kann, wenn der Patient fleischlos ernährt wird. Bei Anwesenheit anomaler Darmflora können Haminderivate auch zu Protoporphyrin umgewandelt werden (VALLBOM (186)).

Stoffwechsel und physiologische Funktionen des Hämoglobins

Jeder Erythrocyt enthält 3 10^{-11} g Hämoglobin, 8 10^{-12} g freies Protoporphyrin und noch geringere Mengen Coproporphyrin. Er enthält weiterhin die Fermente der Glykolyse, eine Katalase, welche die Autoxydation des Hämoglobins verhindert und Kohlensäureanhydrase, ein wichtiges Ferment für die Atmung. Das Stroma besteht in trockenem Zustand zu 60% aus Eiweiß und 36% aus Lipoiden, teilweise in Form von Lipoproteinen (S. 633).

DRABKIN nimmt an, daß das *intracelluläre Hämoglobin* in übersättigter kolloidaler Lösung vorliegt. Diese Ansicht beruht darauf, daß im sichtbaren Bereich das Spektrum des Farbstoffs in den Erythrocyten und in wäßriger Lösung das gleiche ist. CHAIK und FROMAGEOT (31) fanden, daß die Soretische Bande von 414 $m\mu$ in wäßriger Lösung auf 417 $m\mu$ in den Erythrocyten verschoben ist. Diese Feststellung unterstützt die Hypothese von ADAMS, der die Existenz einer labilen Bindung zwischen Hämoglobin und Stroma annimmt. Außerdem hat DERNICHIAN (nach (10)) mit Hilfe von Röntgenfeinstrukturmethode gezeigt, daß die Farbstoffmoleküle im Innern des Erythrocyten in bestimmter Weise angeordnet sind.

Nach SHENK und RITTEMBERG verläßt das Ham der Erythrocyten sofort nach seiner Bildung das dynamische Stickstoffgleichgewicht des Organismus, d. h. es nimmt nicht mehr am allgemeinen Stoffwechsel teil. Die Möglichkeit von Austauschvorgängen zwischen alten und neugebildeten Zellen ist damit nicht ausgeschlossen (11).

Die einfache Lösung von Sauerstoff im Plasma (0,23%) würde nie ausreichen, um den Sauerstoffbedarf, der beim ruhenden Organismus in der Minute etwa 250 cm^3 beträgt, zu decken. Es ist die *Aufgabe des Hämoglobins*, Sauerstoff zu speichern und aus den Alveolen der Lunge zu den Zellen zu transportieren.

Die maximale Sauerstoffmenge, die das Blut befördern kann, hängt vom Hämoglobingehalt ab. 1 g Hämoglobin, das 0,00334 g Eisen enthält, kann beim Partialdruck des Sauerstoffs im Arterienblut (100 mm Hg) 1,34 cm^3 Sauerstoff binden, 100 cm^3 Blut, die 15 g Hämoglobin enthalten, besitzen deshalb eine theoretische Bindungsfähigkeit (Kapazität) von 20 l cm^3 Sauerstoff. Das Gesamtblut kann also 1000—1200 cm^3 Sauerstoff binden, da die Löslichkeit im Plasma nicht mehr als einige Kubikcentimeter beträgt.

Die Sauerstoffbindung hängt von gewissen physikalischen Bedingungen ab: Partialdruck von Sauerstoff, Kohlendioxyd, Temperatur und pH.

Die Beziehung zwischen dem Partialdruck des Sauerstoffs und dem Oxygenierungsgrad des Hämoglobins wird durch die *Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins* beschrieben. Zur Festlegung dieser Kurve wird eine Hämoglobinlösung oder defibr-

Nachdem dieser Punkt sichergestellt war blieb nachzuweisen ob der Stickstoff des Glycins in gleicher Weise und gleichzeitig in die vier Pyrrolkerne eingebaut wird WITTENBERG und SHEMIN (207) haben Häm in Methoxyhamatoporphyrin umgewandelt und das Molekül durch Oxydation gespalten Sie konnten zeigen daß die Hämatinsäure und das daneben erhaltene Methylmethoxyäthylmaleinimid den gleichen Gehalt an schwerem Stickstoff aufweisen MEIN und NEUBERGER (122) sind bei Versuchen an Kaninchen zu den gleichen Schlüssen gelangt Auch ein Versuch an einem Kranken mit Polycythämie führte zum gleichen Ergebnis

Im folgenden wandten sich die Untersuchungen der Herkunft der Kohlenstoffatome des Hämins zu Es lag nahe anzunehmen daß Glycin zur Synthese des Protoporphyrins nicht nur seinen Stickstoff sondern auch seine Kohlenstoffatome liefert ALTMAN (1) zeigte als erster den Einbau von ^{14}C (radioaktiv) aus Glycin in Häm Nach der Zufuhr von in der CH_2 Gruppe markiertem Glycin findet man die Radioaktivität im Häm und im geringeren Grade im Globin Die Tatsache daß die spezifische Radioaktivität des Hämins größer ist als die des Globins beweist daß der Einbau des Methenkohlenstoffs nicht ausschließlich eine Folge der allgemeinen Anreicherung des Körpers an ^{14}C ist RADIN und seine Mitarbeiter (14) berechneten die Beziehungen zwischen der Zahl der eingebauten Stickstoff- und Kohlenstoffatome aus Glycin und zeigten daß acht Methengruppen gegenüber vier Stickstoffatomen gebunden werden An der Synthese müssen deshalb acht Moleküle Glycin beteiligt sein von denen vier Stickstoffmoleküle im Laufe der Synthese verloren gehen

Im weiteren mußte festgestellt werden welche Kohlenstoffatome im Protoporphyrin aus der Methengruppe des Glycins stammen WITTENBERG und SHEMIN einerseits (208) MEIN und NEUBERGER andererseits (123) führten gleichzeitig analoge Untersuchungen in dieser Richtung aus Die ersten Autoren verwandten die Technik der Inkubation von Entenblut in Anwesenheit von Glycin markiert an $-\text{CH}_2-$ die anderen führten das auf die gleiche Art markierte Molekül Kaninchen zu Das isoherte Häm wurde in Protoporphyrin umgewandelt zu Mesoporphyrin reduziert und letzteres durch Chromsäure oxydiert (Abb. 174)

Das Kohlendioxyd welches aus dem oxydativen Abbau stammte wurde in Barytwasser als Bariumcarbonat aufgefangen und seine Radioaktivität gemessen Die Ringe A und B gaben zwei Moleküle Methyläthylmaleinimid die Ringe C und D zwei Moleküle Hämatinsäure

Die vier Monopyrrole wiesen die gleiche spezifische Radioaktivität auf ergaben jedoch nur 50% der Radioaktivität der Ausgangssubstanz Das im Verlauf der Degradierung des
Radioaktivität
gleichmäßig auf
Tetrapyrrols verteilt ist

WITTENBERG und SHEMIN haben die Untersuchungen weiter fortgeführt Das Methyläthylmaleinimid, welches sie aus den Kernen A und B und aus der Decarboxylierung der Hämatinsäure der Kerne C und D erhielten oxydierten sie mit Natriumchlorat zu Methyläthyltartrimid

Diese Substanz wird ihrerseits durch Perjodat in zwei Ketonensäuren abgebaut die chromatographisch getrennt und in ihre Diaminophenylhydrazone übergeführt werden können

Die Gleichgewichte der einzelnen Reaktionen sind dadurch verschieden daß die Oxygenierung eines Häm im Molekul die der anderen beeinflusst. Die bisher vorgeschlagenen Gleichungen berücksichtigen zwar diese Tatsache, stimmen jedoch mit den experimentellen Messungen nicht vollkommen überein (ROUGHTON (158))

Eine Erhöhung des Partiardrucks des Kohlendioxyds führt zur Erniedrigung des pH und zu verringerter Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff. Aus diesem Grund sind die Kurven für gleiche Sauerstoffsättigung bei Erhöhung des Kohlendioxyd partiardrucks nach rechts verschoben. Dies bezeichnet man als *Bohr Effekt* (Abb 179). Die Sauerstoffbindung hängt auch von der Temperatur ab. Da die Reaktion exotherm ist, führt eine Temperaturerhöhung zu verminderter Affinität und zur Dissoziation der Sauerstoffbindung (Gesetz von LE CHATELIER).

Diese Eigenschaften erklären das physiologische Verhalten des Hämoglobins bei der Sauerstoffversorgung der Gewebe. Bei einem Partiardruck von 100 mm Hg der im Arterienblut herrscht und nur wenig unter dem Partiardruck des Sauerstoffs vom Alveolargas liegt, ist Hämoglobin unter normalen Bedingungen zu mindestens 95% gesättigt. Ist die Sauerstoffaufnahme im Verlauf von Lungenkrankheiten gestört, wird die Oxyhämoglobinmenge des Arterienblutes vermindert.

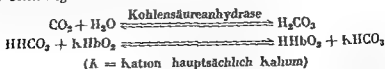
In den Kapillaren sinkt der Partiardruck des Sauerstoffs laufend und Oxyhämoglobin gibt einen Teil seines Sauerstoffes ab. Dieser freigesetzte Sauerstoff dient zur Aufrechterhaltung der Konzentration des Sauerstoffes im Plasma, der allein von den Geweben verwertet werden kann. Die Bildung von Kohlendioxyd und die damit verbundene pH Erniedrigung sowie eine örtliche Temperaturerhöhung beschleunigen die Freisetzung des Sauerstoffes aus dem Hämoglobin.

Das Venenblut, welches zur Lunge zurückkehrt, enthält 70—75% Oxyhämoglobin, was einem Partiardruck von 35—40 mm Hg entspricht. Dieser Oxyhämoglobingehalt des Venenbluts ist ein Mittelwert, da die Sauerstoffausnutzung der einzelnen Körperteile sowohl von der Art der in ihnen enthaltenen Gewebe als auch vom Bewegungszustand abhängig ist.

Wenn Kohlendioxyd, das aus dem Gewebe stammt, vom Plasma und dann von den Erythrocyten aufgenommen wird, verwandelt es sich durch Verbindung mit Wasser in Kohlensäure. Die Kohlensäureanhydrase der roten Blutkörperchen katalysiert diese Reaktion. Die Kohlensäure vereinigt sich im Augenblick ihrer Bildung mit den vorhandenen Kationen und bildet Bicarbonate. Die Kationen werden vom Hämoglobin geliefert. Der Atmungsfarbstoff hat seinen isoelektrischen Punkt unterhalb des Blut pH und verhält sich deshalb im Blut wie eine schwache Säure.

$$K_{H_2O_2} = 1 \cdot 10^{-6.3} \quad K_{Hb} = 1 \cdot 10^{-6.9}$$

Da Kohlensäure eine größere Dissoziationskonstante besitzt, verhält sie sich dem Hämoglobin gegenüber wie eine starke Säure. Die Kationenbindung kommt nach folgender Gleichung zustande:



Dieses Gleichgewicht wird in den Kapillaren nach rechts verschoben. Nachdem Oxyhämoglobin seinen Sauerstoff abgegeben hat, ist es weniger sauer, wodurch eine weitere KHCO_3 Bildung begünstigt wird.

Einige Jahre früher hatten BLOCH und RITTEMBERG (19) gefunden, daß Ratten die mit deuterium (D) markiertem Acetat ernährt wurden, die schweren Atome in das Häm einbauten. In neuerer Zeit bewiesen PONTICORVO, RITTEMBERG und BLOCH (142) daß ein Drittel der Wasserstoffatome aus dem Acetat stammt, das mit Deuterium an der CH_3 -Gruppe markiert war. Diese Tatsache zeigte bereits die mögliche Rolle der Essigsäure als Vorläufer und führte zu dem Gedanken, daß ihre Kohlenstoffatome am Aufbau des Moleküls teilnehmen.

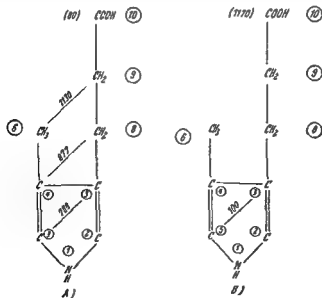
Drei Arbeitsgruppen waren an der Aufklärung dieser Verhältnisse beteiligt.

RADIN und seine Mitarbeiter (144) stellten fest, daß die Kohlenstoffe 4 und 6 im Protoporphyrinmolekül aus dem Methylkohlenstoff der Essigsäure stammen.

MUIR und NEUBERGER (123) machten eine ähnliche Feststellung bei Kaninchen und Ratte. Sie zeigten, daß der Methylkohlenstoff des Acetats sich gleichmäßig auf die vier Pyrrolkerne verteilt.

WITTEMBERG und SHENIN (208) gelang es aber erst, diese Untersuchungen zu vollenden, indem sie die Herkunft sämtlicher Kohlenstoffatome des Mesoporphyrinmoleküls aufklärten. Sie führten die bereits beschriebenen Abbauprozesse weiter. Die Ketosäuren in der Form ihrer Phenylhydrazone wurden durch Kaliumpermanganat und Schwefelsäure decarboxyliert. Die Propionsäure, welche aus der α -Ketobuttersäure stammt, wurde in Gegenwart von Schwefelsäure und Stickstoffwasserstoffsäure (HN_3) zu Athylamin abgebaut. Dieses wurde durch Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung in Essigsäure überführt. Die Essigsäure, die sowohl aus der Brenztraubensäure als auch aus der α -Ketobuttersäure stammt, wurde auf gleiche Weise decarboxyliert, wobei unter der Einwirkung der Stickstoffwasserstoffsäure Methylamin entstand.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, daß die Radioaktivität der Kohlenstoffatome im rechten und im linken Teil einander entspricht, jedoch um ein Atom verschoben ist. Die Zahlen auf den Schrägstrichen und in den Klammern der folgenden Textformel sind Impulse pro Minute nach Gabe von radioaktivem Acetat. A) markiert in $-\text{CH}_3$, B) in $-\text{COOH}$.



Auch diese Ergebnisse lassen sich zugunsten kurzlebiger Erythrocyten auslegen welche ein Hämoglobin enthalten das sich von dem der normalen Erythrocyten unterscheidet. Weitere mögliche Vorläufer des Stercobilins sind die Hämifermente (hämatische Peroxydase Cytochrome) sowie Myoglobin, obwohl die Zerstörung des letzteren mehr zu Bilifuscin als zu Stercobilin führt. Wenn man die eben erörterten Hypothesen ablehnt muß man andererseits annehmen daß die Stercobilinsynthese entweder auch von einfachen Substanzen ausgeht oder vom Abbau eines Hams, welches noch nicht mit Globin verbunden war. Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen faecalen Stercobilins beim Erwachsenen beträgt täglich 250–300 mg, davon stammen ungefähr 200 mg aus dem Hämoglobin was einem täglichen Abbau von 0.83% der Erythrocyten entspricht.

Die *in vitro* Ergebnisse (S. 757) über die Bilirubinogenese können möglicherweise

Diese Tatsachen stimmen mit der Hypothese von LEXELL überein der annimmt daß die Anwesenheit von Eisen und einer stickstoffhaltigen Base für die Öffnung des Tetrapyrrolringes notwendig ist. Es ist jedoch gezeigt worden daß die Injektion von Hämatin ebenfalls zu vermehrter Ausscheidung von Gallefarbstoffen führt. Nach LONDOY kommt ¹⁶ aus dem Hämatin im Stercobilin in so hoher Konzentration vor daß eine intermediäre Hämoglobininbildung ausgeschlossen ist.

Man kann also zusammenfassend nur sagen daß die Anwesenheit des komplex gebundenen Eisens im Protoporphyrin notwendig ist um die Bilirubinogenese einzuleiten während die Anwesenheit von Globin nicht notwendig ist. Die Passage durch das Choleglobin ist demnach möglich jedoch nicht obligatorisch.

Der Ort der Farbstoffbildung ist lang diskutiert worden. MINKOWSKI und NATVY (121) schrieben allein der Leber die Fähigkeit Bilirubin zu bilden zu. Sie zeigten daß die hepatektomierte Gans nach Injektion mit hämolysierenden Giften (Toluylendiamin oder Arsenwasserstoff) nicht ikterisch wurde, im Gegensatz zu Kontrolltieren und faßten ihre Meinung folgendermaßen zusammen: Ohne Leber kein Ikterus. VIRCHOW hatte indessen die Möglichkeit einer extrahepatischen Pigmentbildung vorausgesehen und das von ihm in Blutextravasaten entdeckte Hämatoidin wurde von H. FISCHER als Bilirubin identifiziert. Beobachtungen von GUILLAIN über die Anisochromie des cerebrospinalen Liquors im Verlauf meningealer Blutungen bestätigten das Vorkommen lokaler Bilirubinogenese.

Der offensichtliche Widerspruch zwischen den Versuchen von MINKOWSKI und den Feststellungen VIRCHOWS und seiner Nachfolger erklärt sich aus der Tatsache daß das reticuloendotheliale System der Gans ausschließlich in der Leber enthalten ist während das der Säugetiere eine nicht zu vernachlässigende extrahepatische Entwicklung aufweist. MANN und MAGATH (117) wiederholten die Versuche von MINKOWSKI am hepatektomierten Hund mit portocavaler Anastomose und stellten die Entwicklung von Ikterus fest. Durch die Injektion hämolysierten Blutes wurde die Gelbsucht verstärkt.

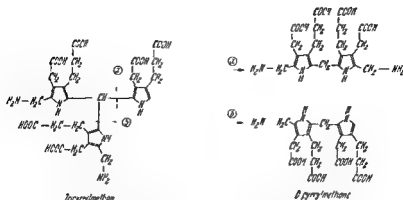


Abb 178 Spaltung des hypothetischen Tripyrrylmethans in Dipyrromethane
Je nachdem ob die Abspaltung eines Pyrrols bei a oder b erfolgt kommt es zu symmetrischen oder asymmetrischen Verbindungen

Man versucht heute, die vorherrschende Bildung der Porphyrine III dadurch zu erklären, daß man die Existenz einer Intermediarsubstanz zwischen dem Porphobilinogen und dem octocarboxylierten Tetrapyrrol annimmt (CORWIN und ANDREWS), diese Substanz wäre ein Tripyrrylmethan (Abb 178) dessen Vorhandensein experimentell noch nicht nachgewiesen ist. Seine Sprengung könnte zur Bildung von symmetrischen und asymmetrischen Pyrrolen führen die ihrerseits durch ein spezifisches Ferment vorzugsweise zu Uroporphyrin III vereinigt werden könnten. Diese Erklärung ist indes zweifelhaft und kann der Kritik nicht widerstehen (TREIBS (184^{bis}))

Biosynthese des Häms, des Globins und die Vereinigung zu Hämoglobin

Es ist noch unbekannt, wie das Eisen an Protoporphyrin gebunden wird, obwohl eine qualitative Darstellung des Vorgangs bereits möglich ist (S 732)

Die Methengruppe des Glycins nimmt nur sehr wenig an der Biosynthese des Globins teil (ALTMAN (1)) Im Gegensatz dazu findet man die Carboxylgruppe, welche nicht für die Hämsynthese verwendet wird im Globin wieder, wie das GRINSTEIN und seine Mitarbeiter (77) gezeigt haben. Weiterhin geht aus diesen Arbeiten hervor, daß sich das Globin, anders als die übrigen Eiweiße des Körpers, außerhalb der fortwährenden dynamischen Umwandlungsvorgänge im Eiweißstoffwechsel hält. Aus diesem charakteristischen Verhalten und der Lebensdauer der roten Blutkörperchen, welche etwa 127 Tage beträgt, ließ sich berechnen, daß der Organismus täglich 0,8 bis 1% der gesamten Globinmasse synthetisiert.

MUIR und NEUBERGER (124) haben festgestellt, daß die spezifische Radioaktivität der terminalen und der nichtterminalen Valinreste nach Injektion von markiertem Glycin identisch ist. Diese Ergebnisse können mit der Annahme in Einklang gebracht werden, daß die Globinsynthese entweder durch gleichzeitige Kondensation von Aminosäuren oder durch rasch aufeinanderfolgende Bildung von Peptidbindungen durchgeführt wird.

Die Schule von ALTMAN (145, 161) hat Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen der Globin- und der Hämsynthese unternommen. Sie bestrahlten Kaninchen mit Röntgenstrahlen (800 r) und stellten fest, daß die Hämoglobinbildung in Milzhomogenaten zugenommen in Knochenmarkshomogenaten dagegen abgenommen hatte.

Cobalt ist ebenfalls an der Hämapoese beteiligt

Pyridoxin soll den Einbau von Eisen begünstigen, da Pyridoxinmangel zu einer Erhöhung des Plasmacisens ohne gleichzeitige Hämolyse führt

Vitamin B₁₂ das fordernd auf die Übertragung von Monocarbongruppen wirkt dürfte mehr auf die cytologischen Umwandlungen als auf die Synthese des Atmungs farbstoffes einwirken

WALSH (194) hat gezeigt, daß der Einbau von Eisen in Normoblasten durch Folsäure gesteigert wird. Nach Arbeiten von BÉNAUD und seinen Mitarbeitern (12) scheint die Folsäure auch mit der Protoporphyrinsynthese in Beziehung zu stehen. Auch ein von VIZET (129^{bu}) entdeckter Faktor im Plasma spielt in gleicherweise eine Rolle

Man weiß seit WHIPPLE, daß die Hämoglobinsynthese gegenüber anderen eiweiß verbrauchenden Reaktionen bei Unterernährung bevorzugt wird. Besonders deutliche antianämische Eigenschaften besitzen gewisse *Eiweiße*: Hämoglobin selbst, Globin und Casein. Aminosäuren und vor allem Methionin bewirken Besserung im Verlauf toxischer Anämien (BÉNAUD, GAJDOS (12)), während Histidin und Leucin den durch Unterernährung bei Tieren erzeugten Anämien entgegen wirken.

Stoffwechsel der Porphyrine und der Blutfarbstoffe

Stoffwechsel der Porphyrine

Die physiologisch vorkommenden freien Porphyrine sind Sekundärprodukte der Synthese des Hämoglobins, nicht aber seines Abbaues, der beim Menschen zur Bildung von Gallenfarbstoffen führt. Im Gegensatz dazu sind Bakterien im Verdauungskanal in der Lage Chlorophyll, Myoglobin oder Hämoglobin aus der Nahrung in Porphyrine umzuwandeln. Außerdem können die gleichen Bakterien Tetrapyrrole aus einfachen Molekülen synthetisieren.

So gibt es *endogene Porphyrine*, die der Körper selbst synthetisiert, und *exogene*, welche aus Nahrungsstoffen nach Einwirkung von Mikroben stammen.

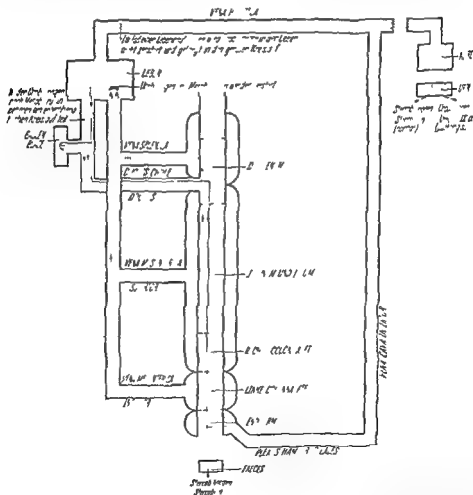
H. VAN DEN BERGH und GROTEPASS (15) haben das freie Protoporphyrin der Erythrocyten entdeckt. In 100 cm³ Blut kommen 40 γ vor, neben einer geringen Menge Coproporphyrin (WATSON (200)). Coproporphyrin ist auch im Plasma gefunden worden. Das freie Protoporphyrin wird vermutlich in der Leber abgebaut, obwohl es auch im normalen Harn nachgewiesen werden konnte. Coproporphyrin I wird durch die Gallenwege ausgeschieden (200–270 γ in 24 Stunden) und durch den Harn auf direktem Wege oder nach intestinaler Resorption und Passage durch die Leber, die es teilweise zerstört. Coproporphyrin III wird ausschließlich durch die Nieren eliminiert. Die Harnausscheidung der Coproporphyrine beträgt etwa 40 γ in 24 Stunden mit starken individuellen Schwankungen von 0–100 γ . Ernährung, körperliche Betätigung und Ruhe beeinflussen diese Werte. Intravenös injiziertes Coproporphyrin III zeigt das umgekehrte Verhalten. Es wird nämlich durch die Gallen- und nicht durch den Harn ausgeschieden. Um diesen Widerspruch zu erklären nimmt man an, daß das Coproporphyrin III nicht als solches, sondern als ein Chromogen im Blute kreist, das die Harnausscheidung bevorzugt. Die Anwesenheit eines solchen Chromogens in frisch gesammeltem Harn ist nachgewiesen worden.

freie Schweinegalle gibt (Versuche von VON MILLER) Dies beweist daß das aufgenommene Bilirubin im Darm in Urobilin verwandelt auf dem Wege der Pfortader resorbiert und in die Galle ausgeschieden wird Soweit es in den großen Kreislauf gelangt, wird es durch die Niere eliminiert McMASTER und ELMAN (118) haben bei Tierversuchen die gleichen Ergebnisse erhalten unter Verwendung einer 'alterkurativen Intubation', die es gestattete, die Galle einmal nach außen und einmal in den Darm abzuleiten, sie stellten fest, daß 'Urobilinogen' nur dann erscheint wenn Galle in den Darm gelangt

Kreislauf und Ausscheidung der Chromogene

Die Diskussionen über die Herkunft der Chromogene lassen sich bezüglich ihres Stoffwechsels weiterverfolgen

Nach BAUMGARTEL (8) gelangt das in der Gallenblase gebildete Mesobilirubinogen in das Duodenum und wird dort durch Milz und Mesenterialsene wieder resorbiert



At

no
Kreislauf gelangt

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Mesobilirubin (Bildung a c) Mesobilirubinogen
Stercobilinogen
a peripheren

nirtes Blut in ein Tonometer gegeben und Sauerstoff von bekanntem Druck hinzugefügt. Nachdem sich das Gleichgewicht bei 37° eingestellt hat, wird Oxyhamoglobin bestimmt. Der Prozentsatz der Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff und der Sauerstoffpartialdruck werden als Koordinaten bei der Darstellung verwendet (BANCROFT). Für eine Lösung von Hämoglobin in destilliertem Wasser nimmt diese Kurve die Form einer Hyperbel an (Abb. 179), deren Gleichung aus dem Massenwirkungsgesetz entwickelt werden kann

$$\frac{(\text{HbO}_2)}{(\text{Hb})(\text{O}_2)} = k$$

oder genauer

$$\frac{(\text{HbO}_2)(\text{H}_2\text{O})}{(\text{HbH}_2\text{O})(\text{O}_2)} = k$$

Die Konzentration des gelösten Sauerstoffes ist seinem Partialdruck proportional, nach dem Henryschen Gesetz kann man die Konzentration durch den Partialdruck (p) und einen Proportionalitätsfaktor ersetzen und schreiben

$$\frac{(\text{HbO}_2)}{(\text{Hb})(p)} = K \quad \text{oder} \quad \frac{(\text{HbO}_2)}{(\text{Hb})} = K p$$

durch Logarithmieren dieser Gleichung entsteht

$$\log \frac{(\text{HbO}_2)}{(\text{Hb})} = \log K + \log p$$

Wenn man den Wert der Beziehung $\log \frac{(\text{HbO}_2)}{(\text{Hb})}$ als Ordinate und $\log p$ als Abszisse aufträgt, erhält man eine Gerade, deren Extrapolation auf $\log p = 0$ den Wert für $\log K$ gibt.

Diese Formel gilt nicht mehr, wenn man die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins der Erythrocyten bestimmt, die eine S-Form aufweist (Abb. 179), deren Gleichung noch nicht mit Sicherheit abgeleitet werden konnte. Man nimmt an, daß die Verbindung des Sauerstoffes mit dem Hämoglobin an den vier oxygenverharen Gruppen schrittweise erfolgt. Der ganze Reaktionsverlauf kann folgendermaßen dargestellt werden

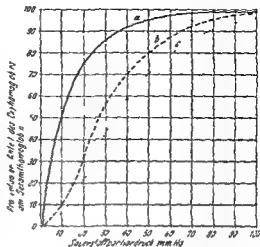
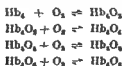


Abb. 179 Dissoziationskurven des Oxyhämoglobins (nach BANCROFT aus (16))

a) Lösung von Hämoglobin in destilliertem Wasser, b) defibriertes Blut bei einem konstanten Kohlendioxidpartialdruck von 40 mm Hg, c) defibriertes Blut unter einem konstanten Kohlendioxidpartialdruck von 90 mm Hg

sorbiert (Abb 185) Die Leber scheidet sie wiederum aus dem Pfortaderblut aus wo durch der enterohepatische Kreislauf geschlossen wird Wenn die Leber versagt kann sie die Chromogene nicht ausscheiden sie gelangen dann in den allgemeinen Kreislauf und werden durch die Niere zusammen mit den Farbstoffen die durch ihre Oxydation entstehen (Urobilin IXa und Stercobilin) ausgeschieden

Der Stuhl enthält sowohl Stercobilin als auch Stercobilinogen WATSON hat darüber hinaus eine Substanz die mit dem Mesobilirubinogen verwandt ist und durch Oxydation zu Urobilin IXa führt abgetrennt Die Anwesenheit letzterer Substanzen wird jedoch von BALUGARTEL angezweifelt

Im normalen Harn kommen Stercobilin (WATSON (197)) und Stercobilinogen (MEYER) vor Mesobilirubinogen und Urobilin IXa dagegen nur bei bestimmten Ikterusformen

Die Nachweis und Bestimmungsmethoden der Präzix gestatten die Unterscheidung der Chromogene oder ihrer Oxydationsprodukte nicht LEWBERG und BALUGARTEL haben jedoch Möglichkeiten dazu angegeben Die Kliniker bezeichnen vielfach die Summe der beiden Chromogene als Harn oder Stuhlurobilinogene und die Summe der beiden Farbstoffe als Urobiline (Tab 99)

Tabelle 99 Nomenklatur der Gallenfarbstoffe

Nomenklatur nach			Klinisch gebräuchliche Nomenklatur (nach WATSON)
BALUGARTEL	WATSON	LEWBERG	
Stercobilinogen	Stercobilinogen	Tetrahydromesobilin	Urobilinogen
Urobilinogen	Mesobilirubinogen	Mesobilin	
	Stercobilin	Tetrahydromesobilen b	Urobilin
	Urobilin IXa	Mesobilen b	

Abbau der Chromogene

dem Bilifuscin Vinylgruppen enthält die im Körper kaum aus Äthylgruppen gebildet werden durften muß direkt aus dem Bilirubin stammen

Mesobilirubinogen wird in der Galle aufgefunden wohin es durch den Abbau von Mesobilirubinogen in der Leber oder in der Gallenblase gelangen kann, man kann es auch im ikterischen Harn nachweisen da es in den Kreislauf übergeht

Daneben haben THANNHAUSER und JENKE (182) vor langer Zeit die Existenz eines Urobilins das unter dem Einfluß von Bakterien der Galle gebildet wird festgestellt Seitdem hat WATSON (166^W) durch Inkubation von Mesobilirubinogen mit infizierter Galle einen Farbstoff darstellen können den er D Urobilin nannte Er nimmt an daß ein ähnlicher Vorgang in vivo bei Cholangitiden eine Rolle spielt Dementsprechend mußte erneut ausgeschiedenes Mesobilirubinogen der Ursprung dieses anomalen Pigmentes sein

Die Vielzahl weiterer Abbauprodukte der Chromogene und des Bilirubins macht auch heute noch eine nur annähernde quantitative Bilanz des Hämoglobinabbaues unmöglich

Darüber hinaus ist das Globin in der Lage, Kohlendioxyd als Carbamat zu binden. Dieses Phänomen ist beim Hämoglobin deutlicher als beim Oxyhamoglobin. So sind die Bedingungen, wie sie im Gewebe herrschen, sehr günstig für die größtmögliche Kohlendioxydbindung. Erreicht das Venenblut in der Lunge die Alveolen, laufen umgekehrte Vorgänge ab.

Das Hämoglobin verhindert Schwankungen im Blut pH, die bei Abwesenheit eines regulierenden Systems eine Folge des Kohlendioxydtransportes wären. Die *Pufferfähigkeit des Atmungsfarbstoffes* wirkt in gleicher Weise auch gegen pathologische Acidosen, doch ist dieser Vorgang komplexerer Natur. Die vom Hämoglobin freigesetzten Kationen können indirekt zur Vergrößerung der Alkaliereserve beitragen. Das Cl⁻-Ion dringt in die Erythrocyten ein, um sich dort mit dem Kalium zu verbinden. Dadurch wird eine äquivalente Menge Plasmanatrium freigemacht. Dementsprechend ist im Verlauf einer Acidose das Verhältnis $\frac{\text{erythrocytäres Cl}^-}{\text{plasmatisches Cl}^-}$ erhöht.

In Anwesenheit eines passenden Acceptors kann Hämoglobin den Abbau von Wasserstoffperoxyd katalysieren (Peroxydasewirkung). Auf dieser Fähigkeit beruht die Untersuchung von Stuhl oder Harn auf Blut. So ermöglicht Hämoglobin die Oxydation von Guajak tinktur, Benzidin oder Phenolphthalein mit Wasserstoffperoxyd.

JAYLE (92^{bis}) hat gezeigt, daß das Hämoglobin sich wie eine Hydroalcoylperoxydase verhält und sich dadurch von den Peroxydasen der Milch und der Pflanzen unterscheidet, welche Hydroxyperoxydasen sind. Weiterhin haben POLOVOSKI und JAYLE (141) im Plasma ein Glykoprotein nachgewiesen, das mit Hämoglobin eine bimolekulare Verbindung eingeht, diese Vereinigung eines Haptoglobins mit Hämoglobin verleiht dem Hämoglobin den Charakter einer Hydroperoxydase. Der Gehalt an diesem Globulin ist bei entzündlichen Zuständen erhöht, und seine Messung hat der Klinik wertvolle Einsichten gebracht.

Hämoglobinabbau und Biosynthese der Gallenfarbstoffe

Im Jahre 1871 zeigte TARCHANOFF, daß die Injektion von Hämoglobin eine vermehrte Ausscheidung von Gallenfarbstoffen hervorruft. Später haben STADELMANN sowie GILBERT und CHABROL (66) nach Hämolyse durch Toluylendiamin eine vermehrte Biligenese beobachtet. 1938 zeigten HAWAITS und WHIPPLE (85), daß Hämoglobin der normale Vorläufer des Bilirubins ist. Zu diesem Zwecke erzeugten sie bei einem Hund durch eine massive Ausblutung eine rasche Erythrocytenneubildung. Mit Hilfe einer Gallenfistel bestimmten sie die Ausscheidung der Gallenfarbstoffe, die zunächst 100 Tage konstant blieb, dann rasch und stark anstieg, um ihr Maximum nach dem 120. Tag zu erreichen und daraufhin wieder abfiel. Die Autoren schrieben diese Erhöhung der physiologischen Zerstörung der in der posthämorrhagischen Periode gebildeten großen Zahl von Erythrocyten zu und bestimmten dadurch außerdem die Lebensdauer der Erythrocyten mit im Mittel 120 Tagen.

Physiologischer Erythrocytenabbau

Nach den Ergebnissen von HAWAITS und WHIPPLE ist der Abbau des Hämoglobins eine unumgängliche Folge der Erythrocytolyse, andere Mechanismen spielen nur eine geringe Rolle. Die Tatsache, daß im Venenblut der Milz Erythrocyten gefunden werden, die weniger hämoglobinreich sind als die des Arterienblutes, läßt eine Eliminie-



Abb 186 *Congenitale Porphyrie* nach BOLCERT und CANIVET (21)

lich an den unbedeckten Körperteilen beobachtet wird (Abb 186 und 187). Sie tritt vorherrschend in der warmen feuchten Jahreszeit auf, während sie sich im Winter bessert oder ganz verschwindet.

Der Ausbruch der Blasen erfolgt meist im Verlauf einer einzigen Nacht, manchmal geht ein mehr oder weniger starker Juckreiz voraus. Der Durchmesser der Blasen beträgt 3—10 mm, sie enthalten eine seröse Flüssigkeit, die umgebende Haut erscheint gesund und weist keinen entzündlichen Rand auf. Der Verlauf dauert einige Tage, es bildet sich eine schwarze Kruste, die zwar keine Narbe manchmal aber eine pigmentarme Stelle hinterläßt. Histologisch gesehen bestehen die Blasen aus einer Abtrennung der obersten Epidermischichten, die Bedeckung der Blase enthält eine pigmentreiche Malpighische Zellschicht (Abb 189). Chorion und Subcutis zeigen Befunde die

auf eine atrophische Fibrose und Capillarläsionen ohne entzündliche Infiltrationen hinweisen (DEHOT, CANIVET und IALLOT (40^{bis})).

Sekundäre Zeichen der Krankheit sind die Erythrodontie (welche nur die ersten Zähne betrifft), die Hyperpilositas und chronische Störungen der Haut. Der Harn ist



Abb 187 *Congenitale Porphyrie* nach BOLCERT und CANIVET (21)

Stoffwechsel der Gallenfarbstoffe und ihrer Chromogene

Kreislauf und Ausscheidung des Bilirubins

Das Bilirubin welches im Inneren der Zellen des reticuloendothelialen Systems entstanden ist kreist als indirektes Bilirubin in Verbindung mit dem Serumalbumin, nicht aber dem Globin im Blut (PEDERSON (133)) (0,3—1,0 mg%) (Das sog. Bilirubin-globin gibt es wahrscheinlich nicht) Wenn es in die Sinusoide der Leber gelangt

kann es von dort aus die Kupferschen Sternzellen und die Disse'schen Räume durchdringen und von den polygonalen Zellen aufgenommen werden, auf diesem Wege wird die Bindung an das Eiweiß gelöst der genauere Ort der Lösung läßt sich nicht festlegen. Das Bilirubin wird wahrscheinlich an Gallensalze gebunden oder als Natriumsalz (direktes oder posthepatisches Bilirubin) in der Galle ausgeschieden (Abb 182). In der Gallenblase kann es wieder resorbiert werden. Von der Galle gelangt das Bilirubin begleitet von einer kleinen Menge Biliverdin in das Duodenum wo es in Abwesenheit von Gallensalzen wieder seinen in direkten Charakter erhält. Die Frage ob Bilirubin auch aus dem Darm wieder resorbiert wird wird widersprechend beantwortet. Versuche mit markiertem Bilirubin werden die Frage lösen.

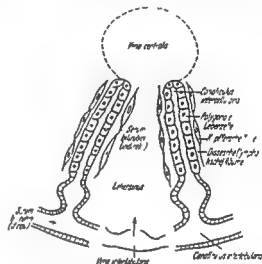


Abb 182 Schema eines Leberschnittes (modifiziert nach WATSON)

Obwohl die hepatische Bilirubin Clearance sehr groß ist existiert beim Menschen eine Ausscheidungsschwelle welche die physiologische Bilirubinurie erklärt.

Von der Niere wird prähepatisches Bilirubin nicht ausgeschieden. Die sehr seltene Bilirubinurie die gelegentlich beim Normalen beobachtet wird kann von einer geringen Menge posthepatischem Bilirubin im Serum herrühren dessen Nierenschwelle wesentlich niedriger zu liegen scheint. Die meisten Autoren geben an daß die Bilirubinurie das sechs bis zehnfache des normalen Gehaltes erreichen muß damit die Nierenschwelle überschritten wird diese Angabe gilt nicht wenn es sich um eine Hyperbilirubinurie des indirekten Typs handelt (hämolytischer Ikterus) bei der man auch mit sehr empfindlichen Methoden wie der von HARRISON eine Bilirubinurie nicht nachweisen konnte (WATSON (199)). Es scheint deshalb daß die Höhe der sogenannten Nierenschwelle nicht so sehr vom Grad der Bilirubinurie als vielmehr vom physikalisch-chemischen Zustand des Farbstoffs im Blut abhängt, zahlreiche Versuche von BANC haben dies festgelegt.

eintritt. In anderen Fällen bildet sich der neurologische Befund langsam zurück und verschwindet, doch können immer wieder Anfälle auftreten, die zum Tode führen können. Die anatomischen Veränderungen des Nervensystems bestehen aus degenerativen disseminierten Läsionen, die vorwiegend das periphere Neuron betreffen.

Eine toxische Ursache für die akute Porphyrie konnte nicht nachgewiesen werden und man nimmt heute an, daß die Stoffwechselstörungen bei diesen Kranken immer im latenten Zustand vorliegen und lediglich durch bestimmte Substanzen (Barbiturate, Sulfonal, usw.) manifestiert werden.

Neben den beiden großen Typen der Porphyrie existiert eine Zwischenform, die *chronische Porphyrie*, *gemischte Porphyrie* oder *Porphyria cutanea tarda* genannt wird. Hierzu gehören Fälle, wo beim gleichen Kranken entweder gleichzeitig oder im Wechsel Zeichen einer Photosensibilisierung der Haut und das schmerzhaft abdominale Syndrom vorkommen. Es gibt auch Fälle, welche Hautveränderungen und abdominale und neurologische Zeichen aufweisen.

Zum Schluß muß noch die *cutane Porphyrie des Erwachsenen* erwähnt werden, bei der die dermatologischen Manifestationen isoliert bleiben; sie ist eine verhältnismäßig häufige Krankheit, welche von BOLGERY, CAVIET und LE SOL (21) (Abb. 189 und 190) sorgfältig studiert wurde. Neuerdings wurde gezeigt, daß in ihrem Verlauf gewisse Porphyrine in Form eines Kupfer (Cu^{++})-Komplexes ausgeschieden werden (24).



Abb. 189 Histologischer Schnitt einer Hautblase bei der cutanen Porphyrie des Erwachsenen

Wenn auch die tiefere Ursache, durch welche diese Porphyrien, „congenitale Irrtumer des Stoffwechsels“, hervorgerufen werden, unbekannt ist, so ist es doch sicher, daß es sich um eine Störung der Biosynthese und nicht des Hämoglobinabbaues handelt, wie man früher geglaubt hat. Zur Erklärung dieser Störungen ist es zweckmäßig, sich die verschiedenen Stadien der Biosynthese des Hämoglobins noch einmal zu vergegenwärtigen (Abb. 191). LONDON (114 b), NEUBERGER (127) und GRINSTEAD (76) haben gezeigt, daß Glycin mit schwerem Stickstoff, welches Patienten mit congenitaler

ausscheidung jedoch noch nicht entsprechend zu. Kinder unter elf Jahren scheiden auf faecalem Wege täglich nur 27 mg aus, verglichen mit 200—300 mg der Erwachsenen. Diese Unterschiede sind durch die Art der Darmflora bedingt (GREENWALT und DAMESHEK (70)). Nach WATSON (199) findet vor der Bildung des Stercobilinogens eine Bildung von Mesobilirubinogen (Mesobilan) statt. Auch oral zugeführtes Mesobilirubin wird in Stercobilinogen umgewandelt, das gleiche kann in vitro durch Inkubation von Mesobilirubinogen mit Faeces in Anwesenheit eines Gallenfaktors erreicht werden. Die Umwandlung kommt nicht zustande, wenn die Versuchsperson die Mesobilirubinogen zu sich nimmt. Eine Gallenfistel mit vollkommenem Verschluss des Ductus choledochus hat auch die Inkubation mit acholischem Stuhl allein führt nicht zur Umwandlung, nur die Kombination von Galle und Faeces macht sie möglich. So scheint es, daß zwei Faktoren der eine in der Galle, der andere im Stuhl notwendig sind, damit die Hydrogenierung von Mesobilirubinogen zu Stercobilinogen zustande kommt (Abb. 184 und 185).

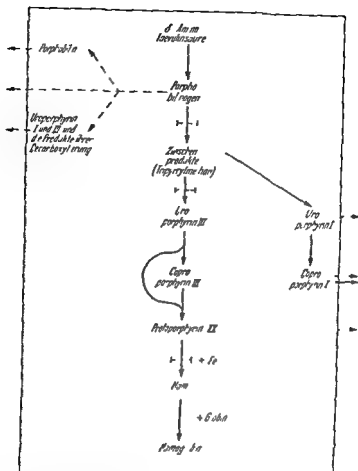
Bildung von Mesobilirubinogen (Mesobilan) (Urobilinogen)

Der Ort der Bildung des Stercobilinogens im Organismus kann nicht mehr bestritten werden. Beim Mesobilirubinogen und dem entsprechenden Farbstoff dem Urobilin IX₁ liegen die Verhältnisse anders und die verschiedensten Theorien sind aufgestellt worden. Die renale Theorie und die Theorie von HAYES, der im Urobilin den Farbstoff der kranken Leber sah, sind heute überholt. Zwei Thesen verbleiben, welche die Bildung des Mesobilirubinogens entweder in das hepatobiliäre Gebiet oder in den Darm verlegen.

Nach BALMGARTEL (8) findet die Umwandlung von Bilirubin zu Mesobilirubinogen im hepatobiliären Gebiet und vor allem in der Gallenblase unter der Wirkung eines spezifischen Enzyms statt (Abb. 184). Nach Ansicht dieses Autors geschieht die Umwandlung in stufenweiser Hydrierung: Bilirubin Dihydrobilirubin Mesobilirubin Dihydromesobilirubin Mesobilirubinogen. Dieser Stoffwechselvorgang ist vollkommen unabhängig von der Bildung des Stercobilinogens (Abb. 183). Nach WATSON und den Vertretern der intestinalen Theorie wird Bilirubin im Jejunum in Mesobilirubin und im rechten Colon unter dem Einfluß von Darmbakterien in Mesobilirubinogen umgewandelt (Abb. 185). Das Mesobilirubinogen seinerseits kann dann in Stercobilinogen übergehen.

BALMGARTEL (7) stützt sich auf folgende Argumente. Bestimmte Gewebe (Leber, Hirn) können Bilirubin in Anwesenheit von Cystein, Glucose und Phosphat aseptisch in Mesobilirubinogen umwandeln. Dagegen sind die Darmbakterien nicht in der Lage, diese Umwandlung in vitro herbeizuführen. Durch Inkubation von Bilirubin erhält man immer Stercobilinogen und nicht Mesobilirubinogen. Der notwendige Reaktionsmechanismus dafür wäre die gleichzeitige Hydrierung der Methinbrücke der Vinylgruppe und der endständigen Pyrrol (S. 746) ohne Bildung von Zwischenstufen. In den Ductus der Leber ist kein Urobilin anwesend, während es in der Gallenblase und im Ductus choledochus (Schmidt'sche Sulmatreaktion) nachgewiesen werden kann, was für eine Bildung von Chromogen und einen entsprechenden Farbstoff in der Gallenblase spricht.

Diese Theorie hat keine allgemeine Anerkennung gefunden und man hat ihr folgende Argumente entgegengehalten. Bei Kranken mit einer Gallenfistel und vollständigem Verschluss des Choledochus wird Mesobilirubinogen weder in der Galle noch im Harn gefunden, während es wiederauftritt, wenn man diesen Kranken urobilin-



Abl. 191 Schema der Biosynthese des Hämoglobins und einiger ihrer Störungen

- normaler Syntheseweg und normale Ausscheidung
- I —→ Ort der Blockierung und
- Art der ausgeschiedenen Porphyrine bei akuter Porphyrinurie
- I —→ Ort der Blockierung und
- Art der ausgeschiedenen Porphyrine bei congenitaler Porphyrinurie
- I —→ Ort der Blockierung und
- Art der ausgeschiedenen Porphyrine bei Bleivergiftung

Symptomatische Porphyrinurien

Den echten Porphyrinen können die symptomatischen Porphyrinurien gegenüber gestellt werden. Sie alle werden durch die vermehrte Ausscheidung der Coproporphyrine I oder III gekennzeichnet, wobei gleichzeitig geringe Mengen verschieden carbonylierter Porphyrine mit Ausnahme der Uroporphyrine beobachtet werden. Der Ausdruck Porphyrinurie ist schlecht gewählt, da auch die Ausscheidung von Porphyrin im Stuhl erhöht ist und häufig auch eine Vermehrung der Protoporphyrine in den Erythrocyten beobachtet wird. Die Coproporphyrinurien sind zwar auf wohl definierte Ursachen zurückzuführen, aber der Mechanismus ihrer Entstehung ist nicht in allen Fällen geklärt. Die Tabelle 100 gibt einige dieser Ursachen wieder.

während die Intermediärsubstanz Mesobilirubin erst im Jejunum und Ileum resorbiert wird. Über die Pfortader gelangen die beiden Verbindungen in die Leber, wo sie normalerweise so stark abgebaut werden, daß man sie weder in der Galle noch im Harn wiederauffinden kann (Abb. 184). Tatsächlich hat FISCHLEN gezeigt, daß nach protokavalen Anastomosierung (Eck'scher Fistel) Urobilinogen im Harn erscheint. Im Verlauf einer Leberinsuffizienz wird das Mesobilirubinogen nicht mehr vollständig durch die Leber zerstört und auf renalem Wege ausgeschieden. Stercobilinogen wird nicht im Dickdarm, sondern erst im Rectum resorbiert, gelangt durch die Plexus haemorrhoidales direkt in den großen Kreislauf, aus dem es durch die Niere eliminiert wird. Der nichtresorbierte Teil wird durch den Stuhl ausgeschieden.

Für die Anhänger der intestinalen Theorie werden die beiden im Colon gebildeten Chromogene teils durch den Stuhl ausgeschieden, teils durch das Pfortadersystem re-

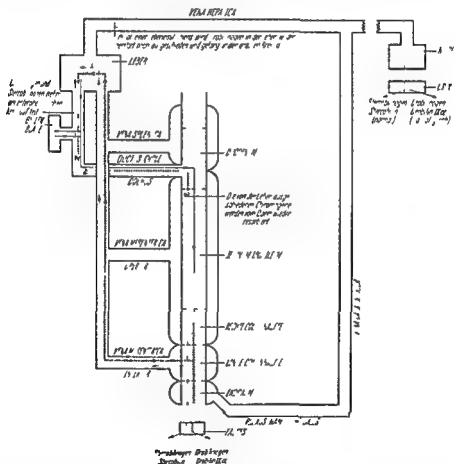


Abb. 185 Bildung, Kreislauf und Ausscheidung von Mesobilirubin (Bildung a, c) Mesobilirubinogen (Mesobilan) und Stercobilinogen (Tetrahydromesobilan) nach Ansicht der Vertreter der intestinalen Theorie

— Bilirubin Mesobilirubin Mesobilirubinogen — — — Stercobilinogen Mesobilirubinogen Urobilinogen das bei Leberinsuffizienz in den großen Kreislauf gelangt

Um die Bildung des Coproporphyrinüberschusses zu erklären muß man annehmen daß die Anhäufung von Protoporphyrin durch die Wirkung des Massengleichgewichtes zur Anhäufung starker carboxylierter Porphyrine führt, die ihrerseits in Coproporphyrin umgewandelt werden

Gelegentlich ist der gestörte Eiseneinbau die gleichzeitige Folge von Eisenmangel und geschädigter Eisenbindung durch Protoporphyrin. Dies ist der Fall bei den Anämien der Infektionskrankheiten und gewisser Leukämien

Krankheiten im Zusammenhang mit der Biosynthese des Globins

Es ist begreiflich daß in manchen Fällen die Synthesen von Häm und Globin nicht in gleichem Maße ablaufen. Zuverlässige Beobachtungen über eine solche *Synergie* waren bislang nur auf experimentellem Gebiete (Wirkung ionisierender Strahlen) möglich. LONDON hat jedoch bei seinen Untersuchungen über die perniziöse Anämie Anzeichen dafür gefunden daß eine Häm Bildung welche die Globinsynthese überwiegt die vermehrte Gallenfarbstoffbildung erklären konnte. Im vorhergehenden Kapitel haben wir sie allerdings der Zerstörung von Hämoglobin, das durch vorzeitige Lyse von Zellen freigesetzt wird zugeschrieben. Tatsächlich sind beide Hypothesen nicht unvereinbar denn das in den Erythroblasten synthetisierte Häm kann nur nach Hämolyse in den Kreislauf gelangen, ja man kann sogar die besondere Fragilität der Erythrocyten der Tatsache zuschreiben, daß sie einen unvollständigen Farbstoff enthalten.

Strukturanomalien des Globins welche meist mit erheblichen Fehlbildungen der roten Blutkörperchen verbunden sind begleiten häufig wohl definierte pathologische Zustände. Es gibt eine ganze Reihe hämolytischer familiärer Anämien die durch das Vorliegen eines anomalen Hämoglobins gekennzeichnet sind. Sie sind die Folge einer permanenten hereditären Störung die nur das Globin betrifft da das Häm in allen Fällen das gleiche ist.

Beim Hämoglobin dieser Anämien kann es sich um normales totales Hämoglobin handeln oder um eindeutig pathologisches. Die Nomenklatur der amerikanischen Autoren (20) ist in Tabelle 101 zusammengestellt. Die Nomenklatur von ROCHE (103) ist komplizierter, da sie die Vielzahl der normalen Hämoglobine berücksichtigt von denen wenigstens drei dem Erwachsenentyp (a_0 , a_1 , a_2) und zwei dem totalen (f_1 , f_2) angehören.

Eine Verbesserung der Hämoglobintrennungen hat den Nachweis ermöglicht daß totales Hämoglobin, außer bei schweren Formen der hämolytischen Krankheiten des Neugeborenen, in kleinen Mengen bis mehrere Jahre nach der Geburt im Blut vorkommt. Nach ROCHE sollen selbst beim Erwachsenen noch verschiedene totale Hämoglobine vorkommen (f_1 , f_2). Bei pathologischen Zuständen kann die Menge des totalen Hämoglobins stark vermehrt sein entweder durch Persistieren oder durch Wiederherstellung totaler Biosynthesewege. Die Vermehrung des totalen Hämoglobins bei den Erwachsenen ist für die Thalassaemie charakteristisch wo es entweder allein oder gemeinsam mit dem normalen Hämoglobin A vorkommt. Der Gehalt an totalem Hämoglobin ist bei der Thalassaemia major (Cooleysche Anämie) wesentlich größer als bei der Thalassaemia minor Gruppe deren Mitglieder auch als Mittelmeeranämien bezeichnet werden.

Krankheiten des Hämoglobinstoffwechsels

Unter diesem Titel werden Krankheiten zusammengefaßt die aus bekannten oder unbekannten Gründen zu einer Störung des Stoffwechsels des Chromoproteins führen. Die Krankheiten der Erythrocyten gehören nicht hierher. Nur soweit sie Fragen des Hämoglobinstoffwechsels berühren werden sie erwähnt.

Stoffwechselstörungen im Zusammenhang mit der Hämoglobinsynthese

Bei gewissen pathologischen Zuständen bleiben die normalen Vorgänge der Hämoglobinsynthese erhalten, nur die Menge des gebildeten Farbstoffes wird verändert. So ist in bestimmten Fällen von aplastischen Anämien die Hämoglobinausbildung ver-

Mehrsynthese von Hämoglobin begleitet (Im Falle von LOVON (112) das 25fache des Normalen). Die primäre Ursache dafür ist noch vollkommen unbekannt.

Bei der perniziösen Anämie beobachtet man eine Anregung der Erythropoese durch die Hyperplasie des Knochenmarkes in dem anormale Elemente der erythrocytären Reihe vorkommen (Megaloblasten). LOVON (113) hat gezeigt, daß das Stercobilin im Stuhl in den Tagen nach Zufuhr von isotopem Glycin reichlich ^{14}C enthält. Dies kann durch die Zerstörung junger Zellen im Knochenmark erklärt werden (S. 775). Die gesteigerte Erythropoese zeigt sich auch in vermehrter Bildung und Ausscheidung im Harn und Stuhl von Coproporphyrin I, einem Nebenprodukt der Synthese der Porphyrine III. In den seltenen Fällen aplastischer perniziöser Anämie in denen das Knochenmark nicht mehr hyperplastisch ist, sondern versagt, wird keine Coproporphyrin I Ausscheidung mehr beobachtet.

Unter dem Einfluß von Leberbehandlung, Folsäure oder Vitamin B_{12} wird die Reifung der Erythrocyten wieder normal, die medulläre Hyperplasie verschwindet, die Zellen werden im Knochenmark nicht mehr zerstört, sondern gelangen ohne weiteres in den Kreislauf, wodurch die Anämie beseitigt wird. So geht der Zustand allmählich in den normalen über und die Überproduktion von Coproporphyrin I hört auf.

Krankheiten im Zusammenhang mit der Protoporphyrinsynthese

Die Porphyrinen

Die Porphyrinen sind selbständige Krankheiten, deren Grundursache eine Störung des intermediären Stoffwechsels gewisser Pyrrolverbindungen ist. Diese Definition schließt die sekundären Porphyrinurien, d. h. vermehrte Porphyrinausscheidungen auf Grund bekannter oder erforschter Ursachen aus.

Seit den Arbeiten von GÜNTHER (76) und WALLÉNSTROM (191, 192) unterscheidet man zwei verschiedene Porphyrinen.

Die congenitale Porphyrie, auch Gunthersche Krankheit genannt, wird als rezessive Eigenschaft vererbt und macht sich meistens schon in früher Kindheit bemerkbar. In dem bereits von GÜNTHER und später von THANNHAUSER (180) eingehend beschriebenen Fall des Patienten PTRY begann die Krankheit im Alter von einem Jahr. Durch den Einfluß des Lichtes entsteht eine bullöse Hautveränderung, die meistens als Hydrovacciniforme, seltener als Epidermolysis bullosa auftritt und ausschließ-

(Liquori (108)) und die Spektralanalyse der Bande des Tryptophans gestatten seinen Nachweis. Bei der Thalassaemia major findet man 90% Hämoglobin F, während es bei den Formen der Thalassaemia minor nur 1 bis 10% ausmacht. ROCHE (155) glaubt, daß das Hämoglobin f_1 vorherrscht und daß keine qualitativen Abartigkeiten d. H.
 f'
 f

Die Sichelzellanämie oder Drepanocytose ist eine chronische, hereditäre, familiäre und hämolytische Krankheit, die bei Angehörigen der schwarzen Rasse sowie bei ihren weißhäutigen Nachkommen beobachtet wird (K. STIGEN (177^{bis})). Die Sichelzellbildung, welche die Folge einer physikochemischen Veränderung des Hämoglobins ist, tritt unter dem Einfluß des niedrigen Sauerstoffpartialdrucks im Venenblut auf und kann zu Thrombosen führen. Neben der eigentlichen Krankheit kommen klinisch symptomlose Formen vor, in deren Verlauf die Sichelzellbildung weniger deutlich ist, so daß sie nur bei starken Erniedrigungen des Sauerstoffpartialdruckes beobachtet wird.

Die große Form wird klinisch durch eine hämolytische Anämie mit Subikterus, durch Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen und Schmerzen in der Milzgegend gekennzeichnet, gelegentlich sind die Schmerzen so stark, daß sie ein akutes Abdomen vortauschen und zu unnötigen Eingriffen führen. Bei der Untersuchung werden außer der Anämie eine deutliche Splenomegalie, Knochendeformierungen und sehr charakteristische Unterschenkelgeschwüre über den Knöcheln beobachtet. Das große Herz zeigt häufig eine Sinusarrhythmie. Die neurologischen Zeichen sind je nach dem Ort cerebraler Thrombosen verschieden.

Im Blut besteht eine normocytaire, gelegentlich macrocytaire Anämie (1—2 Millionen Erythrocyten pro mm³) mit Leucocytose. Das Vorkommen von Normoblasten und Reticulocyten zeigt die vermehrte Blutneubildung an, ebenso die Erythroblastenvermehrung im Knochenmark. Der hämolytische Charakter der Anämie wird durch die Hyperbilirubinämie und die Vermehrung von Stercobilin im Stuhl deutlich. Die Diagnose geschieht mit Hilfe der Sichelzellbildung in einem Tropfen Blut, der zwischen Objektträger und Deckglaschen eingesiegelt und nach einigen Stunden untersucht wird. Hierbei werden folgende charakteristische Veränderungen beobachtet: Abflachung der einen Seite des Erythrocyten mit Ausbuchtung der anderen, Vergrößerung des Durchmessers mit folgender Elongation, Ausbildung von Sichel und Formierung von Fäden. Im sauerstoffreichen Blut wird das Phänomen nicht beobachtet.

Die Entwicklung der immer tödlich verlaufenden Krankheit kann sich über viele Jahre hinwegziehen mit aufeinanderfolgenden Remissionen und Exacerbationen. Der Kranke wird schließlich durch eine intercurrierende Krankheit, häufig auch durch Tuberkulose oder Herzversagen, dahingerafft.

Im Gegensatz zu der klinischen Form steht die Gutartigkeit der einfachen Sichelzellbildung ohne Anämie, welche mit einem langen Leben vereinbar ist. In diesen Fällen ist eine viel stärkere Verringerung des Sauerstoffpartialdrucks zur Sichelzellbildung notwendig.

Genetisch betrachtet besteht bei der schwarzen Rasse ein Gen der Sichelzellbildung, das bei Heterozygoten lediglich zur Veränderung ohne klinische Folgen führt, während die Homozygoten die Drepanocytose zeigen.

braunrot ziemlich dunkel die Porphyrinurie ist massiv und beträgt oft 10—50 mg täglich. Sie besteht zu $\frac{8}{10}$ aus Uroporphyrin I und zu $\frac{2}{10}$ aus Coproporphyrin (Abb. 157) sowie aus Porphyrinen mit 5, 6 und 7 Carboxylgruppen. Porphobilinogen kann nie nachgewiesen werden. Auch im Stuhl ist die Porphyrinausscheidung sehr stark. Der Porphyringehalt der Erythrocyten und des Plasmas ist erhöht.

Der Verlauf der congenitalen Porphyrie ist chronisch mit Verschlimmerungen im Sommer. Die Krankheit selbst gefährdet das Leben nicht, aber auf die Dauer verstärkt sich der dystrophische Zustand. An Nase, Ohrläppchen und Fingern zeigen die Eruptionen eine nekrotisierende verstümmelnde Tendenz. Eine Sklerodactylie mit Sehnenkontrakturen kann Gebrauchsunfähigkeit von Fingern und Händen verursachen. Die Kachexie schreitet fort und eine intermittierende Krankheit kann das Leben beenden. Im Fall des kranken Petry konnte die Todesursache trotz der vollständigen Sektion durch Borst und Königsdorfffer nicht befriedigend geklärt werden und seitdem wird von einigen Autoren die Möglichkeit erwogen, daß eine progressive hämolytische Anämie zum Ableben führt. Regelmäßiger Sektionsbefund sind Porphyrindepots in allen Organen (Uroporphyrin I) und besonders in den juxtaepiphyseären Regionen der Knochen, die dadurch eine rotliche oder braune Farbe erhalten können.

Die akute Porphyrie ist eine familiäre Krankheit, welche dominant vererbt wird und in der ersten Hälfte des Lebens auftritt. Sie wird durch zwei Arten von Symptomen gekennzeichnet. Ein abdominales schmerzhaftes Syndrom ist oft der Beginn der Krankheit und kann leider gelegentlich zu chirurgischer Intervention führen. Die Schmerzen bilden sich zurück und ein neurologisches Syndrom erscheint einige Tage später. Es besteht im wesentlichen aus Lähmungen, einer Abwesenheit der Sehnenreflexe und einer amyotrophen Störung, wodurch ein polyneuritisähnliches Bild vorgetuscht werden kann. Diesen beiden Syndromen schließen sich Störungen des Allgemeinbefindens und der Psyche an.

Der Harn wird mehr oder weniger hell gelassen, dunkelt jedoch nach einigen Stunden nach. Es besteht eine deutliche Porphyrinurie. Das vorherrschende Porphyrin ist ein besonderes Uroporphyrin, manchmal Waldenströmsches Uroporphyrin (Abb. 188) genannt, das eine Verbindung aus Uroporphyrin III und I in der das Isomer III überwiegt sein dürfte und das als Zinkkomplex ausgeschieden werden kann (51). Auch die Ausscheidung anderer mehr oder weniger carboxylierter Pigmente ist erhöht. (2.) Porphobilinogen wird immer gefunden und ist für die akute Porphyrie spezifisch (S. 765). Im Teil des Chromogens wird in Porphobilin umgewandelt, einen urobilinähnlichen Farbstoff, der die Seitenketten des Uroporphyrins trägt und dem Harn seine dunkle Farbe verleiht.

Im Verlauf der Krankheit dehnen sich die neurologischen Zeichen aus, so daß manchmal das Landry'sche Syndrom entsteht und der Tod durch bulbäre Lähmung

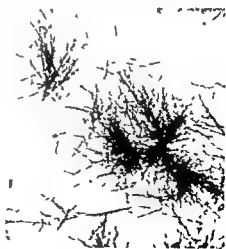


Abb. 188 Waldenströmsches Uroporphyrin (25)

Die Aufklärung der Anomalien des Hämoglobinsmoleküls wird jedoch solange noch unmöglich bleiben, bis die allgemeineren Grundlagen der Eiweißstruktur und die Beziehungen dieser Struktur zur chemischen Zusammensetzung erforscht sind

Krankheiten des Hämoglobinstoffwechsels im Erythrocyten

Der Stoffwechsel des Hämoglobins der kreisenden Erythrocyten kann durch eine Reihe von Einwirkungen gestört sein. Die Asphyxien durch Sauerstoffmangel und die cardialen sowie pulmonalen Cyanosen sollen hier nicht behandelt werden, da gegen die Krankheiten, welche die Folge einer Abwandlung des Atmungsfarbstoffes sind. Diese Krankheiten werden in den meisten Fällen durch Inhalation oder anderweitige Aufnahme von Giften hervorgerufen, selten sind sie endogen. Ein kleiner oder größerer Teil des Hämoglobins wird in einen funktionell inaktiven Farbstoff umgewandelt.

Das normale Blut enthält pro 100 cm³ Blut 0,2–0,4 cm³ Kohlenmonoxyd. Unter bestimmten Bedingungen kann sich dieser Gehalt erhöhen, ohne daß es zur großen Vergiftung kommt. Die chronische Oxycarbonämie hat dennoch klinisch deutliche Folgen, wie Kopfschmerzen und Asthenie. Der Ursprung der Krankheit kann exogen oder endogen sein. Eine endogene Oxycarbonämie wird bei gewissen Krankheiten wie der Polycythaemia vera beobachtet.

Im Verlauf der akuten Vergiftung nimmt die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobins aus zwei Gründen rasch ab: Entstehung einer irreversiblen Verbindung zwischen Hämoglobin und Kohlenmonoxyd, Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve des nicht von Kohlenmonoxyd gebundenen Hämoglobins. Solange der Koeffizient der Vergiftung geringer als 50% ist, wird das Leben aufrechterhalten.

Störungen und Somnolenz. In der zweiten Phase entsteht eine Lähmung der Beine, so daß der Kranke sich nicht mehr fortbewegen kann. Diesem nur kurzen Stadium folgt ein tiefes Coma, in dem nur in den wenigsten Fällen neurologische Zeichen noch lokalisiert werden können (extrapyramidales polymereuritisches Syndrom). Ein charakteristisches Kennzeichen der Vergiftung ist das Auftreten großer Hautblasen, deren Ursache unklar ist. Bei der Autopsie werden deutliche Veränderungen gefunden. Außerdem weist das Blut eine typische rote Farbe auf, die auch bei Vergif-

ten (können). Die Ergebnisse können durch Spektrophotometrie im Ultraroten und volumetrische Bestimmungen des Kohlenmonoxyds bestätigt werden.

Die Vergiftung ist die Folge der unter normalen Bedingungen praktisch irreversiblen Reaktion



Erhöht man jedoch den Partialdruck des Sauerstoffs, so kehrt sich die Reaktion nach links um. Der Vergiftete kann so gelegentlich erfolgreich mit Sauerstoff behandelt werden.

Die Methämoglobinämien sind die Ergebnisse zweier verschiedener Mechanismen. Entweder wird das auch physiologischerweise laufend gebildete Methämoglobin nicht

taler Porphyrin verabreicht wurde ebenso für die Synthese von Protoporphyrin IX als für die der Porphyrine der Gruppe I verwendet wurde, wodurch die gemeinsame Genese beider Farbstoffklassen dargestellt ist. Weiterhin haben die Autoren bei den gleichen Kranken eine beträchtliche frühzeitige Anreicherung des Stereocollins mit schwerem Stickstoff festgestellt. Die Erythropoese war danach bei der congenitalen Porphyrin erhöht und der normale Erythrocytenspiegel die Folge einer kompensatorischen Hämolyse, die vor allem die Erythrocyten des Markes intermittierend aber auch die des Kreislaufes des Blutes betrifft. Splenektomie führt bei diesen Kranken zu einer Besserung des Zustandes der Haut und verringert die Porphyrinausscheidung; man erklärt diese Tatsache durch eine Hemmung der Überfunktion des Knochenmarks infolge der Splenektomie. Damit scheint es bewiesen, daß bei der congenitalen Porphyrin eine Überproduktion von Farbstoffen beider Reihen (I und III) zustande kommt. Der grundsätzliche Vorgang ist der gleiche wie er nach jeder anderen Stimulierung der Erythropoese beobachtet wird. Das Besondere der congenitalen Porphyrin ist die Anwesenheit von Uroporphyrin I im Organismus und in den Ausscheidungsprodukten. Um diese Anwesenheit zu erklären nimmt man an, daß die Umwandlung von Intermediärprodukten in Uroporphyrin III teilweise blockiert ist (Abb. 191). Daraus ergibt sich eine vermehrte Synthese von Uroporphyrin I auf sekundärem Wege (147-70). Diese Erklärung ist jedoch nicht absolut befriedigend, da die Bildung der Porphyrine III trotz des Blockes normal bleibt.

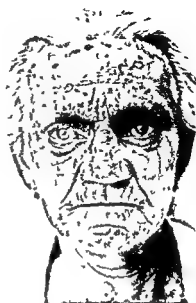


Abb. 190. Cutane Porphyrin des Erwachsenen nach BERGERT und CASSET (21)

Zur Deutung der akuten Porphyrin nimmt man an, daß die Umwandlungsvorgänge zwischen Porphobilinogen und einem Intermediärprodukt teilweise abgeschnitten sind. So häuft sich Porphobilinogen im Organismus an und wird auch im Harn ausgeschieden. Wie GRAYCK (72) kürzlich gezeigt hat, findet man auch die δ -Aminolävulinatsäure, den Vorläufer des Porphobilinogens, im Harn von Patienten mit akuter Porphyrin. Porphobilinogen gibt nach seiner Ausscheidung im Harn Porphobilin, Uroporphyrin I und III und ihre Decarboxylierungsprodukte. Allerdings hat BERGERT eine befriedigendere Erklärung mit der Annahme vorgeschlagen, daß eine Überproduktion von Porphobilinogen stattfindet; dadurch ist die Abwesenheit einer Anämie im Verlauf der akuten Porphyrin verständlicher geworden, da der Stoffwechselweg, der zum Protoporphyrin führt, frei bleibt.

(Herrn Dr. J. CASSET möchte ich für wertvolle Hinweise zur Besprechung der Porphyrinen danken.)

Die Aufklärung der Anomalien des Hämoglobinmolekuls wird jedoch solange noch unmöglich bleiben, bis die allgemeineren Grundlagen der Eiweißstruktur und die Beziehungen dieser Struktur zur chemischen Zusammensetzung erforscht sind

Krankheiten des Hämoglobinstoffwechsels im Erythrocyten

Der Stoffwechsel des Hämoglobins der kreisenden Erythrocyten kann durch eine Reihe von Einwirkungen gestört sein. Die Asphyxien durch Sauerstoffmangel und die cardialen sowie pulmonalen Cyanosen sollen hier nicht behandelt werden, da gegen die Krankheiten, welche die Folge einer Abwandlung des Atmungsfarbstoffes sind. Diese Krankheiten werden in den meisten Fällen durch Inhalation oder anderweitige Aufnahme von Giften hervorgerufen, selten sind sie endogen. Ein kleiner oder größerer Teil des Hämoglobins wird in einen funktionell inaktiven Farbstoff umgewandelt.

Das normale Blut enthält pro 100 cm³ Blut 0,2—0,4 cm³ Kohlenmonoxyd. Unter bestimmten Bedingungen kann sich dieser Gehalt erhöhen, ohne daß eine große Vergiftung kommt, die chronische Oxycarbonämie hat dennoch klinisch deutliche Folgen, wie Kopfschmerzen und Asthenie. Der Ursprung der Krankheit kann exogen oder endogen sein, eine endogene Oxycarbonämie wird bei gewissen Krankheiten, wie der Polycythaemia vera beobachtet.

Im Verlauf der akuten Vergiftung nimmt die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes ab. Die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes ist eine Funktion der Verbindung mit Sauerstoff.

Der „Koeffizient der Vergiftung“ geringer als 50% ist, wird das Leben aufrechterhalten, dagegen ist die Atmung nicht mehr möglich, wenn der Koeffizient 66% übersteigt. Dieser Wert wird erreicht, wenn die Atmungsluft etwa 2% Kohlenmonoxyd enthält. Die ersten Zeichen der akuten Vergiftung sind starke Kopfschmerzen, Sehstörungen und Somnolenz. In der zweiten Phase entsteht eine Lähmung der Beine, so daß der Kranke sich nicht mehr fortbewegen kann. Diesem nur kurzen Stadium folgt ein tiefes Coma, in dem nur in den wenigsten Fällen neurologische Zeichen noch lokalisiert werden können (extrapyramidales, polyneuritisches Syndrom). Ein charakteristisches Kennzeichen der Vergiftung ist das Auftreten großer Hautblasen, deren Ursache unklar ist. Bei der Autopsie werden deutliche Veränderungen gefunden, außerdem weist das Blut eine typische rote Farbe auf, die auch bei Vergiftungen mit Nitriten beobachtet wird. Die spektroskopischen Untersuchungen im sichtbaren Licht zeigen die Anwesenheit von Carboxyhämoglobin (dessen zwei Banden durch die Reduktion mit Hydrosulfit nicht zu einer einzigen vereinigt werden können). Die Ergebnisse können durch Spektrophotometrie im Ultraroten und durch gasometrische Bestimmungen des Kohlenmonoxyds bestätigt werden.

Die Vergiftung ist die Folge der unter normalen Bedingungen praktisch irreversiblen Reaktion



Erhöht man jedoch den Partialdruck des Sauerstoffs, so kehrt sich die Reaktion nach links um, der Vergiftete kann so gelegentlich erfolgreich mit Sauerstoff behandelt werden.

Die Methämoglobinämien sind die Ergebnisse zweier verschiedener Mechanismen. Entweder wird das auch physiologischerweise laufend gebildete Methämoglobin nicht

Tabelle 100 *Symptomatische Coproporphyrinurien*
(mit Ausnahme der Coproporphyrinurien bei den Porphyrinen)

Isomerie des im Harn vorherrschenden Coproporphyrins	Ursach
I	Posthamorrhagisch Regenerationsanämie Perniziöse Anämie Hamolytischer Ikterus Verschlußikterus Fieber
III	Pigmentcirrhose Alkoholische Cirrhose Lebertumoren Toxische Anämie Vergiftungen durch Bleibiphenylat Sulfonal Sulfonamid
nicht bestimmt	Pneumonie Lungenabszess Tuberkulose Pellagra

Wenn das im Erythroblasten normalerweise gebildete Erythropoietin sich nicht mit Eisen verbindet, so geschieht dies entweder auf Grund eines Eisenmangels oder einer Störung des Fermentsystems, welches das Eisen einbaut. Im Verlauf von *Eisenmangelanämien* findet man im allgemeinen im Blut eine Verminderung des Protoporphyrins zusammen mit einer Verminderung des Hämoglobins. FISCH (52) hat gezeigt, daß der Einbau radioaktiven Eisens in die Erythrocyten einer S-förmigen Kurve folgt, welche zwischen dem 15. und 20. Tag beim Normalen ein Plateau erreicht. Im Gegensatz dazu ist der Anstieg bei den Mangelanämien wesentlich steiler. Da die Eiseneinbaumechanismen intakt sind, genügt Eisentherapie, um die Hämoglobinsynthese auf normale Höhe zu bringen (S. 847–849).

Durch gewisse Gifte hervorgerufene Anämien können die Folge einer teilweisen Zerstörung der enzymatischen Mechanismen sein, die den Eiseneinbau in Protoporphyrin regeln. Dies gilt ohne Zweifel für die *Bleiergiftung*, deren klinische Zeichen der Bleisaum des Zahnfleisches von Blaton, die Radialislahmung und Bleikolikien sind. Im Laboratorium wird eine Anämie nachgewiesen bei der Erythrocyten mit basophil-er Tupfelung auftreten, außerdem eine Erhöhung des Bleispiegels im Blut und vermehrte Ausscheidung von Blei und Coproporphyrin III im Harn; diese Coproporphyrinurie steht mengenmäßig zwischen den vielen symptomatischen Coproporphyrinurien (100–500 μ g in 24 Stunden) und den massiven Porphyrinurien bei den Porphyrinen (mehrere Milligramm in 24 Stunden). Häufig wird eine Erhöhung des Protoporphyringehaltes der Erythrocyten gefunden (in 92% der Fälle von BÉZARD und GARROS (13)), welche 1 mg/l erreichen kann. STUECKI (179) und VANNOTTI (184) haben die überschüssige Bildung dieser Farbstoffe einer Blockierung des Eiseneinbaues zugeschrieben (Abb. 191). Darüber hinaus hat VANNOTTI (187) mit Hilfe radioaktiven Eisens gezeigt, daß dieses Metall im Blut der Leber und im Knochenmark angetrieben wird. Da durch histochemische Untersuchungen Blei in den Erythrocyten nicht nachgewiesen werden konnte, möchte man vermuten, daß das Gift den Transport des Eisens aus dem reticuloendothelialen System in die Erythroblasten hemmt.

Anorganische Gifte, Nitrite oder Nitrate, oxydieren das Hämoglobin direkt zu Methämoglobin. Bei bestimmten Infektionen des Darmkanals werden Nitrite im Darm gebildet, so daß die Methämoglobinämie eine in gewisser Beziehung endogene Sache haben kann.

Aromatische Nitro- oder Aminverbindungen sind die klassischen methämoglobinbildenden Gifte. Sie wirken nach ihrer Umwandlung in Phenylhydroxylamin oder Aminophenole. HEUBNER (89) glaubt, daß das Produkt der Autoxydation von Paraaminophenol, das Paraminochinon, die eigentlich oxydierende Substanz darstellt. Es handelt sich um eine gekoppelte Reaktion, da durch das Oxvhamoglobin gleichzeitig die Phenole rasch in Chinone umgewandelt werden können.

Im speziellen Fall der Sulfonamide ist der Mechanismus noch ungeklärt. Es ist wahrscheinlich, daß eine Substanz vom Typ des Phenylhydroxylamins wirksam ist, jedoch hemmen die Sulfonamide auch die Dehydrogenasen der Zelle und verhindern so die Reduktion des gebildeten Methämoglobins. Wie bei der familiären Methämoglobinämie ist auch bei der toxischen die Sauerstofftransportfunktion des Hämoglobins verändert (S. 771) und der Sauerstofftransport gestört (PAULET (130)).

Die Sulthamoglobinämie wird durch eine Cyanose charakterisiert, die noch dunkler ist als die der Methämoglobinämie, sie führt nicht zur Dyspnoe, jedoch zu Asthenie und Kopfschmerzen.

Im Gegensatz zum Methämoglobin kann das Sulthamoglobin wochenlang in den Erythrocyten erhalten bleiben, ohne sie zu verändern. Diese Eigenschaft ist sogar zur Markierung und Messung der Lebensdauer der Erythrocyten verwendet worden. Sulthamoglobin ist viel stabiler als Methämoglobin und kann nicht in Hämoglobin zurückverwandelt werden. So stellt es ein funktionell inaktives Pigment dar. Sein Gehalt beträgt nie mehr als 10% des Hämoglobins, eine renale Ausscheidung wurde nicht beobachtet.

Sulthamoglobin tritt in den Erythrocyten nach Zufuhr zahlreicher aromatischer Gifte und besonders nach Gabe von Sulfonamiden auf. Im Verlauf schwerer Septikämien durch *Cl. Welchii* findet man es nicht nur in den Erythrocyten, sondern auch im Plasma auf Grund der durch den Erreger hervorgerufenen intensiven Hämolyse.

Die Bildung des Farbstoffes geschieht auch durch die Wirkung von Schwefelwasserstoff, der bei Darmkrankheiten auftreten kann, so wird eine Sulthamoglobinämie bei der Hirschsprungschen Krankheit, bei der Ileocoecal tuberkulose, bei rectovaginalen Fisteln und bei Rectum atresien beobachtet, es ist jedoch merkwürdig, daß die Einatmung von Schwefelwasserstoff mit einer zweiten zusammentrifft.
1 12

Bei der Gabe von Sulfonamiden ist die Rolle des aromatischen Kerns als Zusatzfaktor nicht anzuzweifeln, denn diese Gifte geben bei Abwesenheit von Schwefel im Kreislauf Methämoglobin, bei Anwesenheit Sulthamoglobin. So gilt die Gefahr der Cyanose durch den gleichzeitigen Gebrauch von Magnesiumsulfat und Sulfonamiden heute schon als klassisch. Andererseits kann man aber beobachten, daß organische Verbindungen des Schwefels wie das Cystein ohne Einfluß auf die Sulthamoglobinbildung bleiben.

Krankheiten im Zusammenhang mit dem Hämoglobinabbau

Der größte Teil der Krankheiten dieser Gruppe entsteht durch eine vermehrte Hämolyse im stromenden Blut, so ist die Hämolyse das vorherrschende Phänomen und der Hämoglobinabbau sekundär.

Tabelle 101 *Hamoglobinarten bei verschiedenen Hamoglobinopathien*

	Art des Hamoglobins					
	Irrwachseren Hamoglobin	Fätales Hamoglobin	Hamoglobin des Kindes	Anomale Hamoglobine von neuerdings entdeckten Anämien		
	A	F	S	C	D	L
Normaler Erwachsener	+					
Normal s. Neugeborenes	+					
Sichelzellanlage	+		—			
Sichelzellkrankheit		—	+			
Hamoglobin C Anlage	—			+		
Sichelzellkrankheit mit Hamoglobin C		+	+	—		
Hamoglobin D Anlage	+				+	
Sichelzellkrankheit mit Hamoglobin D		—	+		+	
Thalassaemia minor		—				
Thalassaemia major						
Thalassämie mit Sichelzellen			—			
Hamoglobin E Anlage						+
Thalassämie mit Hamoglobin E						+

Die *Cooleysche Anämie* ist eine hämolytische chronisch progressive hereditäre und familiäre Krankheit, welche in jungen Jahren auftritt und die Bewohner der Mittelmeerländer oder ihre Nachkommen befallt. Homozygotes Auftreten führt zu charakteristischen Anämien, heterozygotes lediglich zu einer Erythrocytenveränderung, die verschiedene Grade erreichen kann. Klinisch weisen die Kranken ein typisches Aussehen auf: Blässe, Subikterus und mongoloide Gesichtszüge. Die Untersuchung ergibt eine Splenomegalie, gelegentlich eine Hepatomegalie, die Knochen sind plump und die Röntgenuntersuchung zeigt eine Verdickung der Diploe mit streifiger Zeichnung senkrecht zu den Tabulae externae et internae.

Bei der Blutuntersuchung findet man Erythroblasten und Erythrocyten von typischem Aussehen (Schießscheibenzellen) und häufig eine Vermehrung der Leucocyten. Die Erhöhung der Erythropoese wird durch vermehrte Ausscheidung von Coproporphyrin I im Harn angezeigt. Die Prognose ist immer ungünstig und der Tod erfolgt im Verlaufe einer intercurrierenden Krankheit.

Die *Thalassaemia minor* weist neben Schießscheibenzellen nur wenig typische charakteristische klinische Zeichen auf. Eine erhöhte Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonen Lösungen und eine hypochrome Polycythämie werden oft beobachtet. Am besten abgegrenzt ist die nach RIETTI, GARFILI und MICRELLI benannte Krankheitsform. Sie ist hämatologisch durch eine Microellipsopoikilozytose gekennzeichnet.

Hamoglobin F wird elektrophoretisch nachgewiesen. Bei pH 8,8 ist seine Wanderung zur Anode langsamer als die des Hamoglobins A. Die alkalische Denaturierung

Oft ist die Hamoglobinurie nur eine Begleiterscheinung schwerer Hämolyse- toxischer oder infektiöser Genese, manchmal tritt sie jedoch als Hauptsymptom eigener Krankheiten auf, dann handelt es sich um die paroxysmalen Hämoglobinurien die durch Kälte oder Anstrengung ausgelöst werden und um die Marchiafava Michelische Krankheit

Die *paroxysmale Hamoglobinurie* entsteht durch schwere Hämolyse bei Abkühlung. Sie wird durch ein im Blut vorkommendes Autohämolysin hervorgerufen. Das Hämolysin wird bei niederen Temperaturen an die Erythrocyten gebunden, doch tritt die Hämolyse erst nach Wiedererwärmung des Blutes ein (Donath Landsteinersche Probe). Die Krankheit wird bei Patienten mit Syphilis beobachtet. Klinische Zeichen sind im Anschluß an Abkühlung, schmerzhaftes Krampfe der Beine, Erbrechen und Diarrhoen. Darauf folgt ein Schüttelfrost mit Temperaturerhöhung. Der Kranke ist blaß und leicht ikterisch, außerdem werden vasomotorische Störungen der Extremitäten gefunden. Milz und Leber sind palpabel. Das wichtigste Zeichen ist jedoch die Hamoglobinurie, der Harn ist dunkel braunschwarz. Hamoglobin und Methämoglobin liegen in hoher Konzentration vor (die Umwandlung des Hämoglobins zu Methämoglobin erfolgt durch die Oxydoreduktion normaler Harnpigmente). Die Krise heilt rasch und vollständig, manchmal wird jedoch das Fortbestehen einer Albuminurie beobachtet, vor allem nach wiederholten Anfällen.

Dieser paroxysmalen Hamoglobinurie entspricht ein weiteres Syndrom, das durch Anstrengung und nicht durch Kälte hervorgerufen wird. Es wurde zuerst bei Soldaten nach langen Märschen beobachtet (Marschhämoglobinurie). Die klinische Symptomatologie ist deutlich. Ikterus tritt nicht auf und auf die Hämoglobinurie folgt nach der Krise eine Urobilinurie. Die Pathogenese ist unklar.

Bei der nach MARCHIAFAVA und MICHELI benannten Krankheit handelt es sich um eine chronische hämolytische Anämie, sie wird von einer paroxysmalen Hamoglobinurie begleitet, die nur nachts auftritt. Diese Krankheit war bereits von STRÜBING und später von CHAUFFARD beobachtet worden, dessen Fall später von MARCHIAFAVA beschrieben wurde. Bis heute sind bereits mehr als hundert Fälle beschrieben (CROSSBY

mäßig vergrößert. Die hämatologische Untersuchung ergibt die üblichen Zeichen einer hämolytischen Anämie, die Resistenz der Erythrocyten gegen Salzsäure ist vermindert (HAM 79). Bei der Krankheit wird ein Teil des Hämoglobins ausgeschieden, ein Teil wird in der Niere zerstört, wodurch Eisen frei wird, das in Form renaler Einschlüsse nachgewiesen werden kann. Hemosiderinurie ist ein wesentliches Zeichen der Krankheit.

Da die Krisen in der Nacht oder auch während des Schlafes am Tage auftreten, ist es in einem Kranken eine normale Lebensdauer (Behandlung mit Eisen). In einem Gesunden tritt die Erythrocyten eines Kranken auch in einem Gesunden

Die Sichelzellbildung ist eine Eigenschaft der Erythrocyten und nicht des Plasmas. Durch Anoxie und Verminderung des pH wird sie begünstigt. Sie ist eine besondere Eigenschaft eines Hämoglobins, das man elektrisch vom normalen Erythrozytenhämoglobin A (203) unterscheiden kann. In einem Phosphatpuffer von pH 6,9 verhält sich Hämoglobin A wie ein Anion, Hämoglobin S wie ein Kation. Die ungleiche Wanderung beruht auf den unterschiedlichen elektrischen Punkten, welche 7,00 für S und 6,87 für A betragen (PAULING (132)). Die Löslichkeit von Hämoglobin S in Salz Lösungen ist geringer als die des normalen. Mit Hilfe dieser geringeren Löslichkeit konnte ROGUE (154) zwei Varianten identifizieren, welche die normalen Hämoglobine a_1 , a_2 , f_1 und f_2 begleiten.

Die chemische Analyse der Globine gestattet keine Unterscheidung, man findet lediglich eine geringe Differenz im Leucingehalt, auch wissen wir, daß das Häm nicht verändert ist. PAULING erklärt die Differenz der elektrischen Punkte der beiden Farbstoffe A und S durch Unterschiede im Aufbau des Globinmolekuls, dessen Sekundärstruktur die Zahl der wirksamen sauren und basischen Gruppen bestimmt.

Pearz und Miran (137) haben festgestellt, daß die Sichelzellbildung die Folge einer Kristallisation des Hämoglobins in den Erythrocyten ist. Eine konzentrierte Lösung von Hämoglobin S zeigt zwischen zwei Nicol's eine anisotrope Gelbbildung, die an den Berührungstellen mit Luftsäure isotrop wird. Indessen läßt die kristallographische Analyse durch Röntgenstrukturanalysen keine Unterschiede zwischen dem Farbstoff A und S erkennen und die Kristallisation im Innern der Erythrocyten wird deshalb nicht allgemein anerkannt. Die Doppelbrechung der Erythrocyten kann auch die Folge bestimmter Lipoproteinbildung sein.

Neben Hämoglobin S findet man in den Erythrocyten der Sichelzellanämie ein alkaliresistentes Hämoglobin, das dem fetalsten nahesteht (SINGER (177)) sowie in atypischen Fällen eine Mischung der Hämoglobine A und F.

Die Thalassemie und die drepanocytäre Anämie sind die beiden wichtigsten Krankheiten mit anomalen Hämoglobinen. Nachdem sie erblich sind, können sie bei Kindern, die von Eltern mit Hämoglobinen S und F abstammen, gleichzeitig auftreten.

Weiterhin hat man bei klinisch normalen oder leicht anämischen Menschen durch Elektrophorese neben dem normalen Hämoglobin A weitere anomale Erwachsenenfarbstoffe gefunden, die mit den Buchstaben C und D bezeichnet werden. Auch sie vererben sich nach den Mendelschen Gesetzen. Das Zusammentreffen des Gens der Sichelzellbildung mit den Genen anomaler Hämoglobine kann bei den Nachkommen zu Sichelzellanämie (S) mit anomalen Hämoglobinen C oder D führen (Tab. 101) (TRAYO (92)). Diese Sichelzellanämien sind nicht so schwer wie die reine Drepanocytose und Gefäßthrombosen werden nie beobachtet. Die hämatologische Untersuchung zeigt viele Schießscheibenzellen und eine erhöhte Resistenz gegenüber hypotonen Lösungen.

Schließlich hat man vor kurzem bei Kindern der siamischen Rasse eine Mischung von Hämoglobin F mit einem Hämoglobin E entdeckt (91). Ein Elternteil hatte ein Thalassemia minor, das andere war Träger des Hämoglobins E (CHERNOFF (33)).

So besteht eine große Zahl von gut abgrenzbaren Krankheiten genetischer Art, die durch die Art des Hämoglobins in den Erythrocyten definiert sind. Einer der wichtigsten Schlüsse aus dieser Erkenntnis ist die Tatsache, daß die einfache Anomalie eines Eiweißes wie des Hämoglobins eine komplexe Krankheit hervorrufen kann.

Unter anderen Bedingungen führt die Überproduktion von Bilirubin durch die vermehrte Hämolyse oder seine Anhaufung durch ein Ausscheidungshindernis zu Ikterus. Neben dem Bilirubin kann man dann andere Stoffe finden, die entweder aus seinem normalen Abbau (Urobilin, Stercobilin und ihre Chromogene, Bilifuscin) oder aus anomalen Stoffwechselwegen stammen (Propentdyopent, D Urobilin).

Krankheiten des Stoffwechsels der Chromogene und ihrer Farbstoffe

Bei diesen Krankheiten tritt eine Vermehrung der Chromogene und ihrer Farbstoffe in Harn und Stuhl auf, die durch die Reaktionen von EURLICH (S 756) und SCHLESINGER (S 757) nachgewiesen werden. Diagnostisch bedeuten beide Reaktionen das gleiche, da sie Verbindungen nachweisen, die sich untereinander nur durch den Oxydationsgrad unterscheiden, die Chromogene werden, wenn sie der Luft und dem Licht ausgesetzt sind, ohnehin in die entsprechenden Farbstoffe umgewandelt. Auch gestatten die beiden Methoden keine Unterscheidung zwischen Mesobilinogen und Urobilin IX α einerseits und Stercobilin und Stercobilinogen andererseits.

Das „Urobilinogen“ aus Harn und Stuhl besteht normalerweise und im Verlauf hämolytischer Vorgänge aus Stercobilinogen. Bei Lebercirrhose wird Urobilin IX α vermehrt im Harn ausgeschieden, sein Chromogen wird durch die insuffiziente Leber nicht vollständig abgebaut, das gleiche gilt für die Basedowsche Krankheit und akute oder chronische Herzinsuffizienzen.

Die „Urobilinurie“, welche zu Beginn und beim Abklingen einer Hepatitis beobachtet wird, ist schwieriger zu deuten. Man muß im Einzelfall prüfen, ob es sich um eine Ausscheidung von Urobilin IX α oder Stercobilin handelt. Es ist möglich, daß der Beginn der Krankheit durch die vermehrte Ausscheidung von Urobilin IX α , ihr Ende durch eine Stercobilinurie gekennzeichnet ist. Letztere wäre durch den Zufluß von Gallenfarbstoffen aus dem abklingenden Ikterus und die darauffolgende Ausscheidung in den Gallenwegen zu erklären. Das Verschwinden von Urobilin während des Ikterus ist so zu erklären, daß durch die verringerte Gallenausscheidung weniger Bilirubin in den Darm gelangt und damit der Vorläufer für die Chromogenbildung vermindert ist.

Krankheiten des Bilirubinstoffwechsels

Beim *Ikterus haemolyticus* (stercobilinuricus) handelt es sich um einen acholurischen Ikterus auf Grund vermehrter Zerstörung von Erythrocyten, wenn auch keine Parallele zwischen der Intensität des Ikterus und der Stärke der Hämolyse besteht. Andererseits gibt es, wie bei der Septicämie durch *Cl. Welchii* oder der hämoglobinurischen Malaria, Formen, die trotz massiver Erythrocytolyse anikterisch bleiben können. All die toxischen, infektiösen, parasitären oder idiopathischen Faktoren, die bereits beschrieben wurden, können die Ursache des hämolytischen Ikterus sein, der durch mäßige Gelbsucht, Vermehrung des indirekten Bilirubins im Serum (im Mittel 4 mg%), vermehrte Ausscheidung von Stercobilinogen im Stuhl (600–2000 Einheiten) und im Harn (2–100 Einheiten), vorübergehendes Auftreten von Mesobilifuscin im Harn und durch die Abwesenheit von Gallensauren in Blut und Harn gekennzeichnet ist. Oft ist der Ikterus nur ein zusätzliches Symptom einer hämolytischen Krankheit.

Der *congenitale hämolytische Ikterus* (hereditäre Sphärocytose), von MINKOWSKI beschrieben, tritt häufig bereits in der Kindheit auf, eine Befragung zeigt seinen

mehr zu Hämoglobin reduziert (normalerweise kann ein Methämoglobinspiegel von 5% pro Stunde reduziert werden) oder die Umwandlung von Oxyhämoglobin zu Methämoglobin wird durch die Einwirkung eines exogenen Faktors beschleunigt. Der erste Mechanismus wird bei der familiären Methämoglobinämie beobachtet, der zweite bei der toxischen.

Das Studium der vom Standpunkt des Stoffwechsels aus interessanten *congenitalen* und *familiären Methämoglobinämien* wird immer wichtiger, seitdem durch die chirurgische Behandlung der *congenitalen* Herzkrankheiten die Heilung von cyanotischen Zuständen zur Tagesordnung gehört. Bei der Methämoglobinämie handelt es sich um eine erbliche, *congenitale* Affektion, deren wichtigstes Symptom eine andauernde Cyanose ist. Sie tritt bei der Geburt oder im jugendlichen Alter auf, betrifft das Gesicht und die Extremitäten ebenso wie die Schleimhäute, ihre Farbe ist violett mit einem Stich ins Braune. Die Kranken klagen über Asthenie, Dyspnoe, Kopfschmerzen und Müdigkeit besonders nach körperlicher Anstrengung. Die Untersuchung verläuft negativ, vor allem die Ausbildung der Trommelschlegelfinger, die für Cyanose pulmonalen und cardialen Ursprungs so typisch ist, wird vermisst. Die Blutuntersuchung ergibt manchmal eine geringe Vermehrung der Erythrocyten neben einer Vermehrung des Hämoglobins sowie eine mäßige Leucocytose. Der wichtigste Befund ist der spektroskopische Nachweis eines Überschusses von Methämoglobin im Blut, der 10 bis 50% erreichen kann (COBURN 33), während normalerweise weniger als 2% des Hämoglobins von Methämoglobin gebildet werden. Darüber hinaus hat das Oxyhämoglobin seine Eigenschaften teilweise verloren, so daß die Sauerstofftransportfähigkeit des Hämoglobins eindeutig vermindert ist. Die Sauerstoffbindungskurve hat nicht mehr die normale S-Form, sondern die Form einer Hyperbel. Dadurch hält das Hämoglobin den Sauerstoff fest und die Gewebe können daran verarmen. Die Ursache ist eine Wechselwirkung zwischen Oxyhämoglobin und Methämoglobin, die durch die gleichzeitige Anwesenheit von Eisenporphyringruppen mit zweiwertigem und dreiwertigem Metall im Molekül zustande kommt. Diese Coexistenz führt zu einer Erhöhung der Affinität für Sauerstoff auf Kosten der Gewebe.

Um das anomale Persistieren des Methämoglobins, das auf physiologischem Wege haften gebildet wird, zu erklären, nimmt man allgemein an, daß seine enzymatische Reduktion, die an die Glykolyse gekoppelt ist, versagt. Genauer gesagt handelt es sich um eine Insuffizienz der mit Coenzym I reagierenden Enzyme der Triosephosphat- und Milchsäuredehydrierung. Der Gehalt der Erythrocyten an Coenzym I ist vermindert (GIBSON 64). Die therapeutische Wirkung von Methylblau konnte damit erklärt werden, daß dieser Farbstoff den Stoffwechselweg zu Coenzym II öffnet, welches bei der Krankheit nicht betroffen ist. Die günstige Wirkung der Ascorbinsäure beruht auf der direkten Reduktion des gebildeten Methämoglobins. Nach HORLEIN und WEBER (90) besteht neben dem beschriebenen Mechanismus mit rezessiver Vererbung ein zweiter, der durch die Anwesenheit eines anomalen Globins gekennzeichnet ist und dominant vererbt wird. COBURN nimmt an, daß nur eine dominante Vererbung erfolgt.

Die toxischen *Methämoglobinämien* werden entweder durch die direkte Oxydation von Oxyhämoglobin hervorgerufen, durch gekoppelte Oxydationen oder durch die intraerythrocytäre Bildung von Wasserstoffperoxyd unter Bedingungen, in denen die Katalase ihre normale Wirkung nicht mehr ausübt.

Der *Verschlußikterus* ist der *Icterus choloricus* (bilirubinuricus) par excellence die häufigsten Ursachen sind Steine, Tumoren oder Verschluß der Gallenwege von außen

Der *Verschlußikterus* ist meist intensiv. Der Gehalt der Farbstoffe im Blut ist erhöht. Das Bilirubin gibt die direkte Reaktion, manchmal liegt auch Biliverdin vor. Die Bilirubinurie ist konstant, ebenso die Anwesenheit von Gallensalzen in Harn und Blut, die jedoch bei langem Bestehen verschwinden. Oft wird auch Mesobilifuscin beobachtet, das dem Harn seine schwarze Farbe verleiht. Das Urobilinogen des Stuhls und des Harns fällt auf extrem niedrige Werte und die Duodenalkonde ergibt keine Galle. Im Verlauf eines leichten oder intermittierenden Ikterus bei Lithiasis findet man im Harn kein Bilirubin, sondern nur Urobilin IX.

Klinisch zeigen Patienten mit lang andauerndem Verschlußikterus eine dunkle, grünliche oder bronzefarbene Haut, Juckreiz und Hepatomegalie sind konstant. Unter den zahlreichen klinischen Formen des Verschlußikterus sollen einige seltenere gesondert beschrieben werden.

Die *Hanotsche Krankheit* gehört zur Gruppe der biliären Cirrhose mit lang dauerndem Ikterus auf Grund eines Verschlusses, der nicht in den Gallenwegen, sondern vermutlich im Bereich des Leberlappchens liegt.

Bei der *xanthomatösen Lebercirrhose* von THANNHAUSER (115, 183) entsteht der Ikterus durch Verschluß der feinsten Gallenwege. Die Zeichen der Retention sind intensiv, der Pigmentgehalt und vor allem die Cholesterinämie sind im allgemeinen sehr hoch. THANNHAUSER nimmt an, daß es sich um eine biliäre pericholangiolitische Cirrhose handelt. Die Xanthomatose wird als Folge einer Leberzellschädigung angesehen (S. 670). Charakteristisch ist das Fehlen von Regenerationen der kleinen Gallenkanäle im erkrankten periportalcn Raume.

Die *cholangiolitische Cirrhose* von WATSON, die die Folge eines Verschlusses der intrahepatischen Gallenkanälchen ist, nimmt eine Zwischenstellung ein. Regeneration der Gallengänge ist häufig zu sehen.

Das hepatitis-erzeugende Virus hat seit 1940 in den Vereinigten Staaten sowie in Europa ständig an Bedeutung gewonnen und die vielen Ursachen, die sonst zur Erklärung sporadischer Hepatitisformen herangezogen wurden, in den Schatten gestellt. Lediglich die iktero-hämorrhagische Spirochaetose, das Gelbfieber und die Viruskrankheiten von Oubangui behalten eine gewisse Autonomie. Die anderen angeblich ikterigenen Erreger sind oft nur die Ursache von intestinalen Superinfektionen, welche den Ikterus begleiten ohne ihn hervorzurufen. Der infektiöse Ikterus im Anschluß an die Wirkung hämolysierender Bakterien findet seinen Platz in der Gruppe der hämolytischen Ikterusformen.

CHABROL (29) hat mit Recht auf die Häufigkeit einer durch Virus übertragenen bei Cirrhose die Folge einer Superinfektion mit Virus zuzuschreiben. In der benignen Form eine Blut

mehr zu Hämoglobin reduziert (normalerweise kann ein Methämoglobinspiegel von 5% pro Stunde reduziert werden) oder die Umwandlung von Oxyhämoglobin zu Methämoglobin wird durch die Einwirkung eines exogenen Faktors beschleunigt. Der erste Mechanismus wird bei der familiären Methämoglobinämie beobachtet, der zweite bei der toxischen.

Das Studium der vom Standpunkt des Stoffwechsels aus interessanten *congenitalen und familiären Methämoglobinämien* wird immer wichtiger, seitdem durch die chirurgische Behandlung der *congenitalen Herzkrankheiten* die Heilung von *cyanotischen Zuständen* zur Tagesordnung gehört. Bei der Methämoglobinämie handelt es sich um eine erbliche, *congenitale Affektion*, deren wichtigstes Symptom eine *andauernde Cyanose* ist. Sie tritt bei der Geburt oder im jugendlichen Alter auf, betrifft das Gesicht und die Extremitäten ebenso wie die Schleimhäute, ihre Farbe ist violett mit einem Stich ins Braune. Die Kranken klagen über *Asthenie*, *Dyspnoe*, *Kopfschmerzen* und *Müdigkeit* besonders nach körperlicher Anstrengung. Die Untersuchung verläuft negativ vor allem die Ausbildung der *Trommelschlegelfinger*, die für *Cyanose pulmonalen und cardialen Ursprungs* so typisch ist, wird vermisst. Die Blutuntersuchung ergibt manchmal eine *geringe Vermehrung der Erythrocyten* neben einer Vermehrung des Hämoglobins sowie eine *mäßige Leucocytose*. Der wichtigste Befund ist der *spektroskopische Nachweis eines Überschusses von Methämo*

Sauerstofftransportfähigkeit des Hämoglobins eindeutig vermindert ist. Die Sauerstoffbindungskurve hat nicht mehr die normale S-Form sondern die Form einer Hyperbel. Dadurch hält das Hämoglobin den Sauerstoff fest und die Gewebe können daran verarmen. Die Ursache ist eine Wechselwirkung zwischen Oxyhämoglobin und Methämoglobin, die durch die gleichzeitige Anwesenheit von Eisenporphyringruppen mit zweiwertigem und dreiwertigem Metall im Molekül zustande kommt. Diese Coexistenz führt zu einer Erhöhung der Affinität für Sauerstoff auf Kosten der Gewebe.

Um das *anomale Persistieren des Methämoglobins*, das auf physiologischem Wege laufend gebildet wird, zu erklären nimmt man allgemein an, daß seine enzymatische Reduktion, die an die Glykolyse gekoppelt ist, versagt. Genauer gesagt handelt es sich um eine *Insuffizienz der mit Coenzym I reagierenden Enzyme der Triosephosphat- und Milchsäuredehydrierung*. Der Gehalt der Erythrocyten an Coenzym I ist vermindert (Gibson (64)). Die therapeutische Wirkung von Methylengrün konnte damit erklärt werden, daß dieser Farbstoff den Stoffwechselweg zu Coenzym II öffnet, welches bei der Krankheit nicht betroffen ist. Die günstige Wirkung der Ascorbinsäure beruht auf der direkten Reduktion des gebildeten Methämoglobins. Nach HORLEY und WEBER (90) besteht neben dem beschriebenen Mechanismus mit *recessiver Vererbung* ein zweiter, der durch die Anwesenheit eines anomalen Globins gekennzeichnet ist und *dominant vererbt* wird. COBOUVIS nimmt an, daß nur eine *dominante Vererbung* erfolgt.

Die *toxischen Methämoglobinämien* werden entweder durch die direkte Oxydation von Oxyhämoglobin hervorgerufen, durch gekoppelte Oxydationen oder durch die *intraerythrocytare Bildung von Wasserstoffperoxyd* unter Bedingungen, in denen die Katalase ihre normale Wirkung nicht mehr ausübt.

wenn Bilirubin in der direkten Form vorliegt. Es ist außerdem wahrscheinlich, daß die Faktoren, die dem Bilirubin den direkten Charakter verleihen, die gleichen sind wie diejenigen, die seine Dissoziation erleichtern (GRAY (74)). Es ist möglich, daß es sich um Gallensalze handelt, da ihre Injektion gemeinsam mit Bilirubin zu Bilirubinurie führt (THOMPSON (184)).

Zur Erklärung der Hyperbilirubinämie nimmt WITH (206) drei Grundformen der Gelbsucht an: Ikterus durch vermehrte Farbstoffbildung, Ikterus durch Retention auf Grund einer Störung der hepatischen Ausscheidung und lymphogener Ikterus als Folge einer Blockade des Galleflusses in den Lymphgefäßen.

Andere Klassifikationen beruhen auf der Art des Bilirubins oder auf dem vermutlichen Sitz der ikterogenen Ursache (praehepatischer, hepatischer und posthepatischer Ikterus). Diese Einteilungen sind noch gesuchter. In Wirklichkeit sind die Grundarten der Gelbsucht immer miteinander verbunden. Es ist deshalb zweckmäßiger, die ätiologische Klassifizierung beizubehalten.

Weder der Grad der Anämie noch ihr plotzliches Auftreten reichen aus, um die Höhe der Gallenfarbstoffe im Blut beim *hamolytischen Ikterus* zu erklären (CHABROL (29)). Man weiß, daß nur 5% des normalen Leberparenchyms notwendig sind, um das durch die physiologische Erythrocytenzerstörung freigesetzte Bilirubin abzuleiten. Für das Auftreten eines Ikterus wäre also eine Hamolyse, die das zwanzigfache des Normalen übersteigt, notwendig. Sie wird nur sehr selten beobachtet, und man muß annehmen, daß auch bei dieser Krankheit eine Insuffizienz des Ausscheidungsvermögens der Leber vorliegt. Im Verlauf bakterieller Hämolysen erreicht der Erreger gleichzeitig den Erythrocyten und die Leberzelle. Bei Abwesenheit eines infektiösen Agens zieht man die Anoxie heran, um die Ausscheidungsinsuffizienz zu erklären. So ist der hamolytische Ikterus einerseits das Ergebnis einer Mehrbildung und andererseits einer Retention, deren Mechanismus nicht genau festzustellen ist und deren Ort manche Autoren vor die Leberzellen verlegen. Die Pathogenese des familiären, nicht hamolytischen Ikterus kann nur durch eine Retention ohne Mehrbildung erklärt werden, weil weder im Harn noch im Stuhl eine Stercobilinvermehrung beobachtet wird. Man nimmt an, daß eine Erhöhung der Ausscheidungsschwelle der Leberzellen oder eine funktionelle Minderung des Leberparenchyms vorliegt.

Es ist zweifellos, daß die Injektion von Bilirubin im Blut führt.

Das Übertreten von Farbstoffen in die pericellulären lymphatischen (Disschen) Räume stellt den pathogenetischen Mechanismus des *Verschlußikterus* dar. Nach Ansicht gewisser Autoren (RICH) durchquert das Bilirubin die Leberzellen und dringt in die intercellulären Gallenkapillaren ein, von denen es unter dem Einfluß der Druckerhöhung durch das Hindernis in die Lymphwege zurückfließt. Es bleibt noch zu erklären, wie die Farbstoffe und die Gallensalze in den Kreislauf zurückgelangen, anstatt sich in der Leber anzuhäufen. Nach Ansicht einiger Autoren besteht eine Verbindung zwischen den Kanälchen und dem Interstitium, die durch Ruptur oder

Wir haben gesehen, daß die normale Lebensdauer der Erythrocyten 120 bis 130 Tage beträgt. Bei den hämolytischen Krankheiten ist sie verkürzt. ASHBY hat dies durch Erythrocyten, die er auf immunologischem Wege identifizierte, nachgewiesen. SHERIN und RITKEBERG (170) gelangten mit Hilfe isotonenmarkierter Erythrocyten zum gleichen Ergebnis. Zusammen mit LONDON zeigten sie, daß die mittlere Lebensdauer bei der Sichelzellanämie 42 Tage beträgt, im Verlauf der Heilung einer perniziösen Anämie 90 Tage und nach der vollständigen Remission gleichen Falles 129 Tage.

Die vermehrte Zerstörung der Erythrocyten kann entweder durch Plasmafaktoren (Vergiftung, immunologische Prozesse usw.) oder durch besondere Fragilität der Erythrocyten selbst hervorgerufen werden. Letztere ist in der Regel erblich und entsteht durch eine Anomalie des Zellstromas. Gelegentlich hat man auch ein anomales Hämoglobin zur Erklärung der Fragilität herangezogen. Im Verlauf der Drepanocytose sollen die Erythrocyten, die sich wegen ihrer Sichelzellbildung in den Kapillaren anhäufen, dort zerstört werden. Es ist wahrscheinlicher, daß die Natur des Stromas und die Art der Bindung zwischen Hämoglobin und den Lipoproteinen die wesentliche Rolle bei der Lyse spielen. Zu den Krankheiten mit Anomalien der Erythrocyten gehören der sphaerocytäre hämolytische Ikterus, die Sichelzellanämie, die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, die Thalassämie und die nicht sphaerocytäre hereditäre hämolytische Anämie.

Die Störungen des Hämoglobinstoffwechsels im Verlaufe der hämolytischen Anämie entsprechen der Schwere des Grundprozesses. In den akuten Hämolyse tritt freies Hämoglobin in Blut und Harn auf; daneben beobachtet man eine Methämalbuminämie und eine Hyperbilirubinämie. In den langsam auftretenden Formen werden lediglich die Hyperbilirubinämie und die Vermehrung der Stercobilinausscheidung im Stuhl beobachtet. Zwischen beiden Extremen bestehen viele Übergangsformen (FAIRLEY (49)).

Bei den meisten hämolytischen Anämien wird das gebildete Hämoglobin normal abgebaut: in der Leber in Gallenfarbstoffe umgewandelt und entsprechend der Excretionsfähigkeit der Leberzellen mehr oder weniger rasch ausgeschieden. Bei einer durch den Blutabbau hervorgerufenen Anoxie kann die Ausscheidungsfähigkeit herabgesetzt sein.

Verläuft der Hämoglobinabbau nicht mehr normal, wird Hämoglobin entweder ohne Umwandlung durch die Nieren ausgeschieden oder es werden pathologische Farbstoffe gebildet.

Die Hämoglobinurien sind die Folge massiver Hämolyse, die zu Hämoglobinämie führen. Man nimmt allgemein an, daß die Nierenschwelle bei 135 mg% überschritten wird. Wenn die Hämoglobinurie einmal eingetreten ist, besteht sie jedoch fort, bis die Hämoglobinämie weniger als 50 mg% beträgt. Eine Senkung der Nierenschwelle findet man auch bei gleichzeitiger Albuminurie und bei einigen Krankheiten, die mit Oligurie einhergehen. Über den Mechanismus der renalen Ausscheidung ist wenig bekannt. Eine glomeruläre Filtration muß die Voraussetzung sein, doch ist es schwer zu verstehen, wie eine Substanz von so hohem Molekulargewicht die Membranen passieren kann. YULE hält jedoch die Regel, nach der Substanzen mit einem Molekulargewicht über 15000 die Poren des Nierenfilters nicht passieren, für zu streng. Gelöstes Hämoglobin, welches durch die Tubuli zurückresorbiert wird, gelangt nicht in den Kreislauf zurück, sondern wird in den Nierenzellen in Gallenfarbstoffe umgewandelt.

Literaturverzeichnis

Einzeldarstellungen

- 1 ALTMAN, K I, CASARETT, G W, MASTERS, R E, NOONAN, T R, und SALOMON, K
J Biol Chem 176 (1948), 319 — 2 ALTMAN, K I, und SALOMON, K Science 111 (1950)
117 — 3 ALTMAN, K I, SALOMON, K, und NOONAN, T R J Biol Chem 177 (1949),
489 — 4 ANSOV, M, und MIRSKY, A E J Gen Physiol 19 (1950), 272 — 5 ANSOV, M
und MIRSKY, A E J Gen Physiol 19 (1950), 272 — 6 ANSOV, M
exper Med 112 (1943), 459 — 7 BAUGART, T Physiologi
8 BAUGART, T Physiologi
9 BAUGART, T Physiologi
10 BAUGART, T Physiologi
11 BAUGART, T Physiologi
12 BAUGART, T Physiologi
13 BAUGART, T Physiologi
14 BAUGART, T Physiologi
15 BAUGART, T Physiologi
16 BAUGART, T Physiologi
17 BAUGART, T Physiologi
18 BAUGART, T Physiologi
19 BAUGART, T Physiologi
20 BAUGART, T Physiologi
21 (1949), 226
DUSTIN, J P
Soc biol 148, —
E, TRANSHAUSER S J, und JENKE, M Arch exper Path Pharmac 120 (1927), 16 —
47 EPPINGER, H Leberkrankheiten Wien 1937 — 48 ERRERA, M Cytochimie de la
mo 1952 — 49 FAIRLEY,
N E I B, und RIVING
J Recueil Inst nat
TONNEY, T D, THOMAS,
Blood 5 (1950), 983
E CHER, H, und HABER
- 50 HALL, M
M Sang 22
AT, P Sem
farbstoff im
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Das im Verlauf *hamolytischer Prozesse* im Blut freigesetzte Hämoglobin erleidet dort eine tiefgreifende Umwandlung, so daß sein normaler Abbau gestört wird: die Bindung an das Eiweiß wird zerrissen, das Eisen geht in den dreiwertigen Zustand über und das freigesetzte Hamatin verbindet sich mit Albumin zu *Methämalbumin*. Letzteres wird niemals in der Niere ausgeschieden und es ist wahrscheinlich, daß es sich in einen Gallenfarbstoff umwandelt (LONDON). Ganz allgemein begegnet man der Methämalbuminämie im Plasma von Kranken mit schweren und plötzlichen Hamolysen, besonders wenn die Leber geschädigt ist (Hamatinkterus nach SCHUMM), bei Septikämie durch *Cl. Welchii*, akuten Vergiftungen durch hamolytische Gifte, schweren Formen der nachthchen Hämoglobinurie, akuter Leberatrophie.

Dauernde Methämalbuminurie besteht im Verlauf des bilären hamoglobininurischen Fiebers durch *Plasmodium falciparum*. Das Sumpffieber tritt mit Schüttelfrost auf, die Temperatur erreicht 40°, der Harn ist dunkel und enthält Hämoglobin und manchmal Melanin, gleichzeitig kommt es zu unstillbarem Erbrechen, danach zu Ikterus. Die Todesursache ist meist eine azotämische Nephritis durch Blockierung der Niere mit Hämoglobinderivaten. Das durch die Malariahamolyse freigesetzte Hamatin ist für die Pigmentierung der Organe der Malaria-kranken verantwortlich, nach HEILMEYER ist es dort an eine stickstoffhaltige Substanz mit hohem Molekulargewicht gebunden. Dies wird durch die Versuche von ANDERSON (nach (10)) bestätigt, der beim Hund und beim Affen entsprechende anatomische Läsionen erzeugte.

Auch bei den *Hamochromatosen* (S. 849-858) scheint der Hämoglobinabbau nicht gestört zu sein. Diese Krankheiten sind durch anomale Eisenerablagerungen in verschiedenen Organen gekennzeichnet, wobei das Hemosiderin entweder disseminiert oder auf ein einzelnes Organ beschränkt vorkommt. Die Färbung entsteht durch die Ablagerung von Melanin.

Die alten Theorien erklären die Entstehung der Hamochromatosen durch verstärkte Hämolyse und Abbau des freigesetzten Hämoglobins. Man nahm an, daß das Eisen in den Organen abgelagert und das Eiweiß in der Haut in Melanin umgewandelt wird. Nach den heutigen Ansichten über die Pathogenese handelt es sich um eine isolierte Störung im Eisenstoffwechsel ohne Beteiligung des Hämoglobinabbaues. Die vermehrte Melaninbildung hängt wahrscheinlich mit der Zerstörung der Nebenniere durch Eisenerablagerung zusammen (SRELDON (166^{ter})). GRAYNICK (83) nimmt an, daß die überschüssige Eisenerablagerung die Folge einer vermehrten intestinalen Resorption ist, die Resorption soll nicht mehr, wie beim Normalen, von den Eisenreserven der Gewebe abhängen, sondern von der Sauerstoffversorgung der Darmzellen, eine celluläre Anoxie begünstigt die Resorption durch Umwandlung von Apoferritin in Ferritin.

Krankheiten des Stoffwechsels der Gallenfarbstoffe

Diese Krankheiten werden durch eine Überproduktion, eine verminderte Zerstörung oder ein Versagen der Ausscheidung von Bilirubin und seinen Abbauprodukten gekennzeichnet.

Manchmal bleiben Kreislauf und Abbau des Bilirubins normal und die Störung betrifft lediglich den Stoffwechsel der Chromogene und der ihnen entsprechenden Farbstoffe, die entweder im Überschuß gebildet (hamolytische Anämien ohne Ikterus) oder von der Leber ungenügend zerstört werden (amkterische Cirrhosen).

familiären Charakter Die Gelbsucht ist gering, unter dem Einfluß von Ermüdung, Kälte oder Erregung verstärkt sie sich Juckreiz oder Bradycardie werden nicht beobachtet Die Milz ist hypertrophisch, die Leber meist normal Veränderungen des Skeletts, Ulcera an den Knochen, die mit Pigmentierung heilen, und gewisse Mißbildungen werden beobachtet Die Anämie ist geringgradig, es besteht eine Microsphärocytose, eine Reticulocytose im Blute und eine Erythroblastose des Knochenmarks Die Diagnose ruht, neben den klinischen Zeichen, auf der Feststellung einer verringerten Resistenz der Erythrocyten gegen hypotone Lösungen, die CHAUFFARD entdeckt hat Die Behandlung besteht in Splenektomie

Eine dieser Krankheit entsprechende congenitale *hämolytische, ikteruserzeugende Anämie*, in deren Verlauf niemals eine *Sphärocytose* beobachtet wird, kommt ebenfalls vor

HAYEM und später WIDAL, ABRAHI und BRULÉ haben einen hämolytischen Ikterus beschrieben, der beim Erwachsenen vorkommt und als erworben angesehen wird, CHAUFFARD (32) hat im Serum dieser kranken Autohämolytine entdeckt und bezeichnet die Krankheit als *Hämolytiskikterus* Seine Arbeiten sind viel später durch DAVESHEK und SCHWARTZ weitergeführt worden

Der „physiologische“ *Ikterus der Neugeborenen* entsteht durch Zerstörung von Erythrocyten, die bei der Geburt im Überschuß vorliegen, doch nimmt man heute an, daß nur dann ein Ikterus auftritt, wenn diese vermehrte Hämolyse gleichzeitig von einem Versagen der Ausscheidungsfunktionen der Leber begleitet wird

Die *hämolytische Krankheit der Neugeborenen* entsteht durch Unverträglichkeit zwischen dem Blut der Mutter (Rh—) und dem des Fötus (Rh+), wodurch in der Mutter Antikörper entstehen (meist erst nach der ersten Schwangerschaft) Die Antikörper durchqueren die Placenta und führen entweder zu einem Anasarca von Fötus und Placenta und intrauterinem Absterben oder zu einem Ikterus, der das Kind 24 bis 48 Stunden nach seiner Geburt befallt Bei der Untersuchung wird Hepatosplenomegalie festgestellt und eine progressive Anämie mit Erythroblastose Entweder durch die progressive Anämie mit Dyspnoe und Cyanose oder durch die Folgen eines Kernikterus kommt es zum Tod Beim Kernikterus lagern sich die Gallenfarbstoffe in gewissen Zentren des Gehirns ab und erzeugen neurologische Zeichen vom extrapyramidalen Typ Der Mechanismus der Bilirubinbindung durch die zentralen Kerne ist unbekannt Die Behandlung durch Ausblutungstransfusionen hat die Prognose der Krankheit günstig beeinflußt

Die ursprünglich von GILBERT (65) beschriebene *familiäre Cholestämie* führt heute gelegentlich auch zum Namen des „*Ikterus intermittens juvenilis*“ von MEULEN GRACHT GILBERT schrieb früher das Syndrom einer Cholangitis zu, später, gemeinsam mit CHABROL, einer Hämolyse auf Grund der Entdeckung, daß bei Geschwistern sowohl die familiäre Cholestämie als auch der hämolytische Ikterus beobachtet wurde Der subikterische Zustand wird durch Überanstrengung, Aufregung und zu reichlicher Nahrungsaufnahme verstärkt, seine Ätiologie ist umstritten In manchen Fällen ist der Stercobilinogengehalt des Stuhls und der Stercobilinengehalt des Harns normal CHABROL (29) hat bei diesen Krankheiten Mißbildungen der extrahepatischen Gallenwege (Microcholedochus) beobachtet Die familiäre Cholestämie ist harmlos Neuerdings ist eine ähnliche hereditäre chronische Gelbsucht von DELBY beschreiben (45^{ter}) und von anderen bestätigt worden, bei der es zur Ablagerung eines unidentifizierten Pigmentes in der Leber kommt

Die Duodenalsonde ergibt wenig aber pigmentreiche Galle. Gegen Ende der Krankheit nimmt das Blutbilirubin wieder seinen indirekten Charakter an, während Bilirubin und Gallensalze im Harn verschwinden.

Bei den Formen, die sich in Richtung auf den *Ikterus gravis* entwickeln, beobachtet man eine starke Vermehrung der Bilirubinämie, die indirekt wird, und ein Absinken des Gehaltes der Gallensalze (CHABROL (30)). Das gleiche tritt auf, wenn sich der Ikterus langsam in einen cirrhotischen Prozeß umwandelt. Im Verlauf der *anikterischen Virushepatitis* bietet die Erhöhung des Urobilinogens im Harn einen wertvollen diagnostischen Hinweis und gestattet die Unterscheidung von einem grippalen Infekt.

Allen Ikterusformen ist die Anhäufung von Bilirubin im Blut gemeinsam. Der Mechanismus seiner Passage in die Haut und seiner Harnausscheidung ist noch nicht vollkommen klargestellt.

Im allgemeinen erscheint der Ikterus, wenn das Bilirubin im Blut 2—3 mg% beim Erwachsenen und 8—10 mg% beim Neugeborenen überschreitet, ohne daß dieser Unterschied erklärt werden konnte.

Man weiß, daß sich die Gallenfarbstoffe an das Elastin der Gewebe binden und infolgedessen die Gefäßwand passieren müssen, um dorthin zu gelangen. Bei Ikterus mit direktem Bilirubin ist der Farbstoff dialysierbar (VAN DEN BERGH) und kann so ohne weiteres durch die Gefäßmembran treten. Das Problem wird dagegen kompliziert, wenn es sich um einen Ikterus mit indirektem, nicht dialysierbarem Bilirubin handelt. WITK glaubt, daß im Plasma eine geringe Menge Natriumbilirubinat vorliegt, das dialysierbar ist und welches nach folgender Formel ständig regeneriert wird:



Darüber hinaus ist es nicht sicher, ob Bilirubin die einzige Ursache für die Färbung der Haut ist, auch das Xanthorubin von THANNHAUSER, das Bilifuscin oder das Mesobilifuscin können an der Genese des Hautikterus beteiligt sein. Schließlich sei erwähnt, daß das Bilirubin sich *in vivo* in Biliverdin umwandeln kann, wodurch sich der grüne Farbton, der bei langanhaltender Gelbsucht beobachtet wird, erklärt.

Die meisten Autoren nehmen an, daß es zu *Bilirubinurie* kommt, wenn der Spiegel des Bilirubins im Serum das fünf- bis zehnfache des Normalen (5—10 mg%) erreicht. Diese Ansicht gilt nicht, wenn es sich um eine *Hyperbilirubinämie* vom indirekten Typ handelt. Im Falle der hämolytischen Ikterusform kann selbst bei sehr empfindlichen Untersuchungsmethoden kein Bilirubin im Harn nachgewiesen werden (WATSON (19)). Auch kann das Pigment im Harn auftreten, wenn das Serumbilirubin nur 3 mg% beträgt, vorausgesetzt, daß es direkt ist, die Nierenschwelle hängt also vom physikochemischen Zustand des Farbstoffes ab (BARAC). WATSON nimmt an, daß nur das direkte Bilirubin (welches durch das Ergebnis der Diazoreaktion innerhalb zweier Minuten nach Zusatz des Diazoreagens definiert ist) durch das Nierenfilter tritt, doch haben KLATSKY und DRILL (99) kein Parallelgangen zwischen der direkten Reaktion nach WATSON und der Bilirubinurie feststellen können. Selbst wenn man zugesteht, daß das direkte Bilirubin eine niedrigere Nierenschwelle aufweist als das indirekte, so bleibt doch unerklärt, wie der an das große Molekül des Serumalbumins gebundene Farbstoff durch die Glomeruluswand gelangt, man nimmt die Existenz eines aktiven Ausscheidungsvorganges durch die renalen Tubuli an. Danach müßte die Verbindung zwischen Eiweiß und Farbstoff leicht dissoziieren,

Bilirubin diese Glykogenolyse hervorruft und das ganze einen komplexen Mechanismus bildet, der durch den Boden des vierten Ventrikels gesteuert wird

Die Rückflußtheorie wird nicht allgemein anerkannt. WIRN (206) nimmt an, daß das Bilirubin überhaupt nicht in die intercellulären Kapillaren gelangt, sondern von den Leberzellen direkt in die lymphatischen Kanäle (S. 777) sezerniert wird. GRAY vermutet, daß das Bilirubin überhaupt nicht mehr in die Zellen aufgenommen wird, wenn ein gewisser intrahepatischer Druck erreicht ist und daß es sich um einen typischen Retentionsikterus handelt. Darüber hinaus soll die Leber zu einem Organ innerer Sekretion werden und Substanzen, die sie normalerweise durch die Galle ausscheidet, in das Blut abgeben. Eine dieser Verbindungen soll sich im Blut mit dem Bilirubin verbinden, wodurch es die direkte Diazoreaktion gibt. Ähnliche Ansichten sind auch von KLATSKIN und DRILL (99) vertreten worden.

Die meisten Autoren nehmen an, daß eine Hepatitis die Ursache eines Ikterus sein kann, der entweder durch Retention oder Rückfluß zustande kommt. Weniger einig ist man sich dagegen über die Art der ikterigenen Läsion. Man hat nacheinander eine centrilobuläre Degeneration (Ikterus gravis in miniatur nach EPPINGER (47)), die seröse interstitielle Hepatitis (EPPINGER) und canaliculo interstitielle Fissuren (HANOT, THANNHAUSER, FIESSINGER) dafür verantwortlich gemacht. Neuerdings hat CAROLI (26) die Compression des Heringischen Kanals in der Peripherie des Läppchens als Ursache angegeben. Befall des Leberparenchyms ist nicht von jeher als Ursache der infektiösen (oder katarrhalischen) Ikterusformen angesehen worden. VINCHOW erklärte, daß der Verschuß des Choleodochus durch einen Schleimpfropf die Ursache sei, und GILBERT nahm an, daß eine Cholangitis dem Abfluß der Galle entgegenstehe. NAUNYN vermutete eine Cholangie. Die neuen Untersuchungen von KALE und BUCHNER (96) haben durch laparoskopische Untersuchungen an mehreren hundert Kranken bewiesen, daß im Verlauf der Hepatitis keine Galle mehr in die Gallenblase gelangt. Die histologische Untersuchung von Probeexcisionen zeigt, daß die Nekrose zuerst an der Peripherie des Läppchens auftritt und später erst in der centrilobulären Zone. Wenn so auch eindeutig klargestellt ist, daß Hepatitis und epidemischer Ikterus häufig gemeinsam auftreten, darf man sich dennoch fragen, ob die Hepatitis in der Genese der Hyperbilirubinämie eine Rolle spielt. Wie CHABROL bemerkt hat, führen die am wenigsten gewebeschädigenden Hepatitiden, nämlich die Leptospirosen, zur ausgeprägtesten Gelbsucht. Andererseits kennt man Fälle von Hepatitis epidemica ohne Ikterus. Endlich geht die Intensität des Ikterus nicht mit der Schwere der klinischen Manifestationen, die man unter der Bezeichnung Leberinsuffizienz zusammenfaßt, parallel. CHABROL glaubt, daß für die Entstehung der infektiösen Ikterusformen weniger die Wirkung des Erregers auf die Leber als vielmehr der allgemeine Befall des Organismus verantwortlich ist. Bis dieses Kapitel der Virologie durch ein spezifisches Heilmittel endgültig abgeschlossen werden kann, muß sich der Kliniker dem Konzept von TROUSSEAU anschließen, daß die infektiösen Ikterusformen vor allem Allgemeinkrankheiten und nicht isolierte Störungen des Stoffwechsels der Gallenfarbstoffe sind.

- LAND H W Z Zschr physiol Chem 232 (1935) 236 — 53 FISCHER H und HALBACH H Zschr physiol Chem 234 (1936) 59 — 56 FISCHER H und LINDNER F Liebigs Ann Chem 103 (1926) 54 — 57 FISCHER H und ORTH H Die Chemie des Pyrrols 2 Band Leipzig 1937 — 58 FISCHER H und PLIEHINGER H Zschr physiol Chem 274 (1949) 931 — 59 FISCHER H und ROSE F Ber 46 (1913) 429 — 60 FISCHER H und STÄNGLER G Liebigs Ann Chem 439 (1927) 53 — 61 FISK A A Proc Nat Acad Sci (USA) 36 (1950) 518 — 62 GARDOS A und TIPPER G Sang 18 (1947) 35 — 63 GARDIKAS C KENCH J E und WILKINSON J F Biochem J 46 (1950) 85 Nature 161 (1948) 607 — 64 GIBSON Q H Biochem J 42 (1948) 13 — 65 GILBERT A und HIRSCHER M Presse méd (1906) 209 — 66 GILBERT A und CHAPROT E Compt rend Soc biol 68 (1910) 835 951 — 67 GILBERT A HIRSCHER M und POSTERNAK S Compt rend Soc biol 67 (1903) 530 — 68 GRANICK S Bull N Y Acad Med 20 (1949) 463 — 69 GRANICK S Symposium sur la Biochimie de l'Hémoglobine Deuxième Congrès International de Biochimie Paris 1952 — 70 GRANICK S Metabolism of Heme and Chlorophyll in "Chemical Pathways of Metabolism" 2 Band New York 1954 — 71 GRANICK S und BOGORAD L J Amer Chem Soc 70 (1953) 3610 — 72 GRANICK S und VAN DER SHRIER H C Proc Soc Exptl Biol Med 68 (1955) 270 — 73 GRANICK S und GILDER H Advances Enzymol 7 (1947) 305 — 74 GRAY C H The Bile Pigments In Methuen's Monographs in Biochemical Subjects London 1953 — 75 TAT R J GREENWALT T J und DAMESHEK W Zitiert nach Freeman E Ann Rev Physiol 8 (1946) 189 — 76 GRINSTEIN M ALDRICH H und HAWKINSON V J Biol Chem 179 (1949) 983 — 77 GRINSTEIN M KAMEN M D und MOORE C V J Biol Chem 179 (1949) 309 J Laborat Clin Med 33 (1948) 1678 — 78 GÜNTHER H Erg allg Path 20 (1949) 609 Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe 2 Band Berlin 1925 — 79 HAM T H Zitiert 60a — 79 bis) HARRISON T D J Biol Chem 130 (1940) 597 — 80 HAUROWITZ F Zschr physiol Chem 194 (1949) 68 — 81 HAUROWITZ F Zschr Physiol Chem 232 (1935) 146 — 82 HAUROWITZ F Haemoglobin Symposium London 1949 — 83 HAUROWITZ F und BURSA F Biochem J 44 (1948) 509 — 84 HAUROWITZ F und HARDIN R L The Proteins 2 Band Teil 1 New York 1954 — 85 HARRIS W H und WHIPPLE G H Amer J Physiol 122 (1938) 418 — 86 HEILMEYER L Spectrophotometry in Medicine London 1943 — 87 HEILMEYER L und MUTIUS J Dtsch Arch klin Med 192 (1938) 164 — 88 SNEY H und KLEMM W J prakt Chem 144 (1939) 73 zitiert nach Chem Abstr 34 (1940) 2726 — 89 HEUBNER W Erg Physiol 43 (1940) 9 — 90 HONLRIK H und WEBER O Dtsch med Wschr 73 (1948) 476 — 91 IRANO H A Arch Biochem 41 (1953) 148 — 92 IRANO H 613 — 92 bis) JAYLE M F B GRAY P Biochem Zschr 297 (1949) 622 — 93 posium London 1949 — 96 84 — 97 HEILIG D Proc Roy Soc Ser B 113 (1933) 393 — 98 KENCH J L

174 (1948) 97

181 (1940) 749

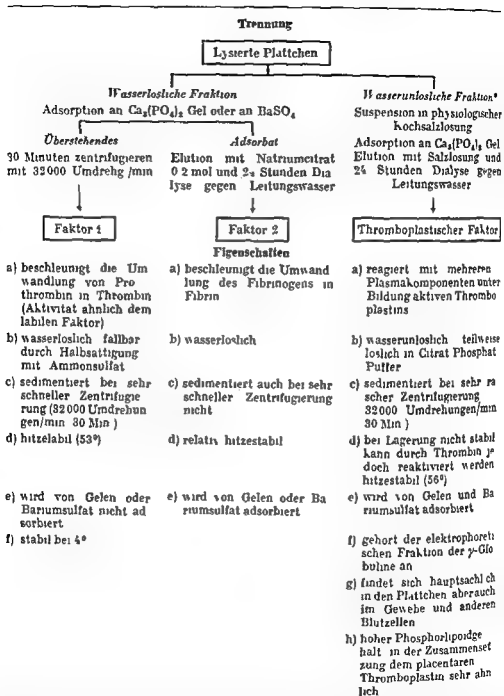
J Biol Chem

(1940) 359 —

Chem 184 (1950) 501 — 114 LUDWIG J M A FRY K SHENK D und RITZENBERG

H J Biol Chem 184 (1950) 365 — 115 MAC MANN H E und THANNHAUSER S J

Ann Int Med 30 (1949) 101 — 116 MALLOX H T und EVELYN K A J Biol

Tabelle 102 *Trennung und Eigenschaften einiger Plattenfaktoren, die an der Blutgerinnung teilnehmen (modifiziert nach STEFANINI (20))*

* Der thromboplastische Faktor wird bei allen Darstellungen von einem Antiheparinfaktor der Plättchen begleitet. Die beiden lassen sich gelegentlich dadurch trennen, daß der Antiheparinfaktor an Gelen nicht adsorbiert wird. Auch soll dieser Faktor nach langer Zentrifugierung im Bodensatz gefunden werden.

schen-träger Lehnartz: Physiologische Chemie Die Stoffe Berlin Göttingen Heidelberg 1951 — 175 SIEDEL W und MEIER E Zschr physiol Chem 242 (1936) 101 — 176 SIEDEL W und MÖLLER H Zschr physiol Chem 249 (1939) 113 — 177 SINGER K und FISHER H J Laborat Clin Med 42 (1953) 193 — 177 bis) SINGER K Amer J Med 18 (1955) 633 — 178 STOKINGER H ■ ALTIAN K I und SALOMON K Biochim biophysica acta 12 (1954) 439 — 179 SUMEGI I: Communication au Congrès International de Budapest 1948 — 180 THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechslerkrankheiten München 1927 — 181 THANNHAUSER S J und ANDERSEN E Dtsch Arch klin Med 137 (1921) 179 — 182 THANNHAUSER S J EYDERLEY E und JENKE M Verh Naturhist med Ges Heidelberg 1925 — 183 THANNHAUSER S J und MAGENDANTZ H Ann Int Med 11 (1938) 1662 — 184 THOMPSON H ■ und WYATT B L Arch Int Med 61 (1938) 481 — 184 b) TREIBS A Chemische

194 WALSCH R J THOMAS E D GROW S K FLUNKARTY R G und FINCH C A Science 110 (1949) 396 — 195 WARBURG O und NEGELEIN E Ber 63B (1930) 1816 — 196 WATSON C J Zschr physiol Chem 201 (1932) 57 — 197 WATSON C J Zschr physiol Chem 221 (1933) 145 — 198 WATSON C J PASS I und SCHWARTZ S J Biol Chem 139 (1941) 583 — 199 WATSON C J Blood 1 (1946) 99 — 200 WATSON C J Arch Int Med 86 (1950) 797 — 201 WATSON C J SBRONOV V und SCHWARTZ S Proc Soc exper Biol Med 49 (1942) 647 — 202 WATSON C J und SCHWARTZ S Proc Soc Exper Biol Med 47 (1941) 893 — 203 WELLS I C und IRANO H A J Biol Chem 189 (1951) 65 — 204 WESTALL R G Nature 170 (1952) 614 — 205 WINTROBE M M Clinical Hematology London 1951 — 206 WITH J K Acta med Scand 124 (1947) 25 Acta med Scand 131 (1948) 93 — 207 WITTENBERG J und SREBNY D J Biol Chem 178 (1949) 47 — 208 WITTENBERG J und SREBNY D J Biol Chem 180 (1950) 103 — 209 WYMAN J Jr J Biol Chem 127 (1939) 581 — 210 WYMAN J Jr Haemoglobin Symposium London 1949

Tabelle 104 (Fortsetzung)

	Löslichkeit	Wirksamer pH-Bereich	Wirkung von Dicumarol auf die Konzentration	Adsorption an Gelen oder Filtern	Bem. zum
Antithrompines Globulin	wasserlöslich		keine	keine	
Plasma Throm- boplastin Komponente		4—11,2	keine	adsorbiert aus Oxalatplasma, kann durch Na- triumcitrat elu- iert werden	
Prothrombin	wasserlöslich	isoelek- trischer Punkt 4,2	Konzentration verringert	ebenfalls	α_2 Gl. schw. häh. Glyko
Stabiler Faktor		4—8	ebenfalls	ebenfalls	
Labiler Faktor	wasserlöslich	4—10,5	keine	keine	behe- Gern- defe- gall- Pl
Fibrinogen	löslich in physiolo- gischer Koch- salzlösung	isoelek- trischer Punkt 5,3	keine	keine	Fibri- wesen- ähnli- gen
Thrombin	wasserlöslich		indirekte Ver- ringerung der Konzentration	keine	en- Schw- ho- hv
Profibrinolytin	wasserlöslich	4,5—8	keine	keine	

Blutgerinnung

Von

Mario Stefanini

Zur raschen Bildung optimaler Mengen von aktivem Thromboplastin werden neben den thromboplastischen Faktoren der Plättchen aus dem Plasma *antihämphiles Globulin Plasma Thromboplastin Komponente, Plasma Thromboplastin Vorläufer Thromboplastinfaktor D Faktor X* usw. benötigt. Die Umwandlung von *Prothrombin* in *Thrombin* erfordert außer aktivem Thromboplastin *Calcium* und zwei Plasmafaktoren den *labilen* und den *stabilen*. Darüber hinaus finden sich im Plasma und im Serum noch Stoffe, die anscheinend für die optimale Umwandlung von *Fibrinogen* in *Fibrin* und für die optimale Retraktion notwendig sind, jedoch noch nicht hinreichend charakterisiert werden können.

Viele der vorher genannten Faktoren werden sowohl im Plasma als auch im Serum gefunden (Tab. 103). Die Konzentration dieser Stoffe im Serum hängt von ihrem Verbrauch im Gerinnungsprozeß ab. *Antihämphiles Globulin* und *Prothrombin* werden bei der normalen Gerinnung vollständig oder nahezu vollständig verbraucht, die thromboplastische Komponente, der *Thromboplastinvorläufer*, *Calcium* und der stabile Faktor nur in geringem Maße. Der labile Faktor wird zum größten Teil im *Serumaccelerator* umgewandelt, der zwar während des Gerinnungsvorganges stark aktiv ist, nach Beendigung der Gerinnung aber rasch aus dem Serum verschwindet. Endlich enthält das Serum *Metathrombin*, das Produkt der reversiblen Inaktivierung von *Thrombin* durch *Antithrombin*.

Ablauf des Blutgerinnungsvorganges

Die Vielfalt der Plättchen- und Plasmafaktoren deutet bereits die komplexe Natur ihres Zusammenwirkens während der Blutgerinnung an. Die Ansichten über die Art dieses Zusammenwirkens sind sehr unterschiedlich, die Ursache dafür dürfte hauptsächlich darin liegen, daß die Blutgerinnung eine im wesentlichen autokatalytische Reaktion darstellt, deren Einteilung in verschiedene Phasen und deren Deutung als ein Nacheinander von Reaktionen offensichtlich artifiziell ist. Aus didaktischen Gründen ist dies aber trotzdem notwendig. Die folgenden Darstellungen gründen sich auf Ansichten, über die sich die meisten Forscher einig sind.

Bildung von Thromboplastin

Der entscheidende Schritt bei dieser Phase ist das Zusammenwirken des thromboplastischen Faktors der Plättchen mit dem antihämphilen Globulin. Die *Plasma Thromboplastin Komponente*, der *Plasma Thromboplastin Vorläufer* und andere ähnliche Faktoren sowie *Calcium*, dienen wahrscheinlich als Katalysatoren bei dieser Reaktion (Tab. 106), die vermutlich schrittweise über viele intermediäre Einzelreaktionen verläuft. So dürfte *Calcium* mit der *Plasma Thromboplastin Komponente* reagieren, ehe diese an der *Thromboplastinbildung* teilnimmt. Auch das antihämphile Globulin muß wahrscheinlich aktiviert werden, bevor *Thromboplastin* gebildet wird. Es wurde allgemein angenommen, daß der Abbau von Plättchen an der Stelle des Gefäßschadens zur Freisetzung des thromboplastischen Faktors führt und damit die erste Phase des Gerinnungsvorganges darstellt. Durch massive intravenöse Verabreichung von thromboplastischem Plättchenfaktor konnte jedoch beim Menschen keine nachweisbare intravasculäre Gerinnung hervorgerufen werden, so daß diese Theorie bezweifelt werden muß. Heute nimmt man deshalb an, daß bei einer Gefäßschädigung *Gewebsthrombokinas*e frei wird, die zusammen mit *Calcium* labilem und

Für eine wirksame Hamostase sind eine intakte Gefäßwand, normale Plättchen und ein wirkungsvoller Gerinnungsmechanismus gleich unentbehrlich. Die Besprechung der Rolle des Gefäßmechanismus und der Plättchen gehört nicht in den Rahmen dieses Lehrbuches, es sei lediglich auf neuere Monographien (1, 2, 3) verwiesen. Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die Vorgänge bei der Blutgerinnung.

Primäre Gerinnungsfaktoren

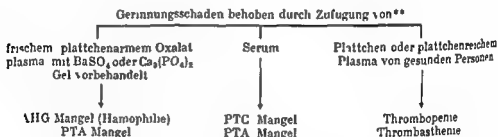
Die Zahl der Faktoren, von denen man annimmt, daß sie bei der Blutgerinnung eine Rolle spielen, hat sich in den letzten Jahren stark vermehrt. Dies hat viele Gründe: die Einführung von verschiedenen Bezeichnungen für Faktoren, die sich bezüglich ihrer Eigenschaften und Aktivität sehr ähneln und wahrscheinlich identisch sind, die Neigung, die Existenz neuer Wirkstoffe auf Grund grober und einfacher Versuche anzunehmen, die Nichtbeachtung der Möglichkeit, daß anscheinend neu entdeckte Faktoren Zwischenprodukte der verschiedenen Phasen der Blutgerinnung sein könnten. Es soll hier versucht werden, die bestehende Verwirrung aufzuklären und ein einheitliches, allgemeingültiges Bild der Blutgerinnung zu geben, das sowohl auf klinischen als auch auf experimentellen Beobachtungen und Tatsachen beruht.

Die für die normale Blutgerinnung notwendigen Faktoren stammen aus den Plättchen und dem Plasma. Ihre Eigenschaften sind in den Tabellen 102—104 zusammengefaßt, ihre Synonyma in Tabelle 105. Aus den Plättchen stammen a) ein *thromboplastischer Faktor*, der für die Bildung von Thromboplastin unentbehrlich ist, b) ein *Plättchenfaktor 1*, der die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin beschleunigt, und c) ein *Plättchenfaktor 2*, der die Fibrinbildung beschleunigt. Während der thromboplastische Faktor eindeutig identifiziert und charakterisiert werden konnte, ist es noch zweifelhaft, ob die Plättchenfaktoren 1 und 2 eigene Wirkstoffe sind. Besonders der Plättchenfaktor 1 hat viele Eigenschaften mit dem Serumaccelerator gemeinsam (s. unten). Ein *Antiheparinfaktor* in den Plättchen ist ebenfalls beschrieben worden (4), obgleich seine Eigenschaften denen des thromboplastischen Faktors aus den Plättchen nahezu gleichen. Es sei kurz daran erinnert, daß außer diesen Faktoren die direkte Beziehungen zur Blutgerinnung haben, weitere Wirkstoffe durch den Zerfall der Plättchen frei werden, die ebenfalls eine Rolle in der Blutgerinnung spielen, wie das gefäßverengende *Serotonin* (5-Hydroxytryptamin), *Antifibrinolytin* und außer dem vielleicht noch eine Substanz, die an der Retraktion des Gerinnsels beteiligt ist (*Retractorenzym*). Einige der Substanzen, die mit der Funktion der Plättchen zu tun haben, mögen von den Plättchen nur transportiert werden und keine eigentlichen Plättchenbestandteile darstellen. Dies gilt, wie neuere Arbeiten zeigen, für Serotonin und Antifibrinolytin und vielleicht für weitere Faktoren. Eigene Arbeiten haben ergeben, daß im Acetonextrakt aus Plättchen eine Substanz vorkommt, welche die Retraktion in „plättchenfreiem“, nativem, menschlichem Plasma fördert. Dieser Faktor wird *Retractin* genannt. Daneben besitzen die Plättchen die Eigenschaft, bei einer

mit dem labilen Faktor den Prothrombinumwandlungskomplex. Eine Störung dieser Phase der Blutgerinnung zeichnet sich durch eine verlängerte Plasma Prothrombin Zeit bei Ein Schritt Bestimmung, aus. Nachdem bei der Durchführung dieser Probe aktives Thromboplastin (aus Geweben) und Calcium in optimalen Mengen zugesetzt werden, kann die Verlängerung der Plasma Prothrombin Zeit sowohl durch eine niedrige Prothrombinkonzentration als auch durch einen Mangel von labilem und stabilem Faktor hervorgerufen sein. Durch spezifische Methoden ist es heute möglich eine Einzelbestimmung dieser drei Stoffe durchzuführen (Tab. 107). Diese Differenzierung von Prothrombin stabilem und labilem Faktormangel hat sowohl therapeutische als auch diagnostische und theoretische Bedeutung. So kann eine Blutung durch Mangel an labilem Faktor nur durch Frischblut beherrscht werden, während bei Mangel an stabilem Faktor oder Prothrombin Blutkonserven oder Plasma ebenso wirksam sind. Außerdem kann ein Mangel an stabilem Faktor oder Prothrombin durch die Zufuhr von Vitamin K behandelt werden, wobei allerdings die Wirksamkeit der Vitaminzufuhr davon abhängt, ob es sich um einen congenitalen oder erworbenen Mangelzustand handelt. Im letzteren Falle spielt auch die Größe der Leberschädigung eine Rolle. Der Mangel an labilem Faktor wird durch Vitamin K nicht beseitigt.

Tabelle 10* Untersuchungsmethoden zur Feststellung des bei Gerinnungsschaden mangelnden Faktors

a) Hohe Prothrombinaktivität im Serum (geringer Prothrombinverbrauch (Konsumption)) weist auf Thromboplastinmangel* hin



b) Verlängerte Plasma Prothrombinzeit (geringe Plasma Prothrombinaktivität) weist auf Prothrombinmangel oder Mangel an stabilem oder labilem Faktor* hin



* Antikoagulantien müssen in jedem einzelnen Fall ausgeschlossen werden (s. Tab. 111)

** Das Reagens wird in gleichem Volumen dem Vollblut oder dem decalcifizierten Plasma zugesetzt. Die Mischung wird dann optimal recalcifiziert und die Gerinnung abgewartet. Die Aktivität des Prothrombins im Serum wird eine Stunde nach Beendigung der Gerinnung bestimmt.

*** Das Reagens wird zu dem decalcifizierten Plasma des Patienten in gleichen Mengen zugefügt.

Gefäßschädigung zu agglutinieren und so als mechanischer Verschluß zu wirken, auch sind sie für die Retraktion unerläßlich. Dadurch nehmen sie eine besondere Stellung in der Hamostase und besonders in der Blutgerinnung ein, und es ist leicht zu verstehen, daß Thrombocytenmangel eine starke Blutungsneigung bedingt, an der alle Mechanismen der Hamostase beteiligt sind (5).

Die aus dem Plasma stammenden Gerinnungsfaktoren sind zahlreicher. Sie können zum Zwecke der besseren Klassifizierung in zwei Gruppen eingeteilt werden in gerinnungshemmende und gerinnungsfördernde. Die Stoffe, die die Gerinnung fördern, können ihrerseits je nach der Phase der Blutgerinnung die sie beeinflussen, in drei Untergruppen eingeteilt werden. Der grundlegende Vorgang bei der Blutgerinnung ist die Bildung von Thrombin aus Prothrombin. Die Voraussetzung dazu ist, daß vorher Thromboplastin oder Thrombokinasen gebildet wird, die zwar im Gewebe vorkommen, im Plasma jedoch nur in der Form eines inaktiven Vorläufers vorliegt. Sobald Thrombin gebildet ist, setzt die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin ein.

Tabelle 103 Faktoren, die am Gerinnungsvorgang teilnehmen (modifiziert nach STEFANINI (5))

Plättchen	Plasma	Serum**
1 Plättchenfaktor 1***	A Gerinnungsfördernde Stoffe	
2 Plättchenfaktor 2	1 Antihämophiles Globulin (AHG)	
3 Thromboplastischer Plättchenfaktor (Faktor 3)	2 Plasma Thromboplastin Komponente (PTC)	1 PTC
4 Antiheparin Faktor der Plättchen	3 Plasma Thromboplastin Vorläufer (PTA)	2 PTA
	4 Andere (PTF, D Faktor A, usw.)	
	5 Prothrombin	
	6 Calcium	3 Calcium
	7 Labiler Faktor	4 Serum Accelerator
	8 Stabiler Faktor	5 Aktivierter (?) stabiler Faktor
	9 Fibrinogen	
	B Gerinnungshemmende und fibrinolytische Stoffe*	6 Thrombin
	10 Antithromboplastine	7 Metathrombin
	11 Antithrombine	8 Antithromboplastine*
	12 Albumin X	9 Antithrombine
	13 Profibrinolyse	10 Albumin X
	14 Antifibrinolyse	11 Profibrinolyse
	15 Antifibrinolysekinase	12 Antifibrinolyse
		13 Antifibrinolysekinase

* Die Existenz weiterer Antikoagulantien einschließlich von Hemmstoffen für den labilen und stabilen Faktor Prothrombin usw. ist postuliert worden.

** Auch Serum enthält AHG und Prothrombin, deren Mengen vom Grad des Verbrauches während der Gerinnung abhängen.

*** Plättchenfaktor 1 und labiler Faktor haben im wesentlichen die gleichen Eigenschaften. Es ist möglich, daß es sich bei ihnen um die gleiche Substanz handelt, die an die Plättchen adsorbiert werden kann.

Tabelle 105 *Synonyme einiger Faktoren die an dem Vorgang der Blutgerinnung beteiligt sind*
(nach STEFANINI (20))

Viel der Faktoren die in Gruppe 3 aufgeführt sind sind wahrscheinlich a) Gemische der labilen und stabilen Faktoren b) Gemische von stabilem Faktor und Prothrombin) möglicherweise Zwischenstufen der Prothrombin \rightarrow Thrombinreaktion und damit Prothrombinderivate

Soweit die englischen Bezeichnungen nicht ohne weiteres aus den deutschen hervorgehen (factor = Faktor) sind sie in Klammern beigefügt

Faktoren der Thromboplastinaktivierung

a) *Thromboplastischer Plättchenfaktor*

Thromboplastinogenase
Plättchen Aktivator
Thromboplastische cellulaire Komponente (TCC)

b) *Antihämophiles Globulin*

Prothrombokinas
Plasmakinin
Thromboplastinogen
Thrombocytolysin
Thrombokatalysin
Thromboplastische Plasmakomponente (TPC)*
Thromboplastischer Plasmafaktor
Faktor VIII
Thromboplastischer Plasmafaktor A (PTF A)

c) *Plasma Thromboplastin Komponente (PTC)*

Christmas Faktor
Antihämophiles Globulin II
Faktor IX
Thromboplastischer Plasmafaktor B (PTF B)

d) *Plasma Thromboplastin Vorläufer (Antecedent) (PTA)*

Thromboplastischer Plasmafaktor C (PTF C)
? Faktor X

e) *Thromboplastischer Plasmafaktor D (PTF D)*

? Faktor X

2 Gewebsthromboplastin

Thrombokinas
Cytosym
Thromboplastisches Protein
Thrombokinin

3 Faktoren der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (außer Thromboplastin und Calcium)

a) *Labiler Faktor*

Thrombogen
Komponente A des Prothrombins
Faktor V
Accelerator Faktor
Cofaktor des Thromboplastins
Plasma Ac Globulin \rightarrow Serum Ac Globulin
? Prothrombinokinas \rightarrow Thrombokinas**
Plasma Prothrombinumwandlungs (conversion) Faktor \rightarrow Serum Accelerator
Proaccelerin \rightarrow Accelerin

b) *Stabiler Faktor*

Cofaktor X
? Komponente B des Prothrombins
Prothrombin Accelerator
Prothrombin Umwandlungs (conversion oder converting) Faktor
Cothromboplastin
Plasma Vorläufer \rightarrow Serum Prothrombin Umwandlungs (conversion) Accelerator (SPCA)
I reconvertin \rightarrow Convertin
Faktor VII
? Prothrombinogen (inaktives Prothrombin)
Kappa Faktor (bei Hühnern)

* Nicht zu verwechseln mit PTC (Plasma Thromboplastin Komponente) (siehe Text)

** d. h. ein Stoff der die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin beeinflussen kann

eine viel wirksamere Substanz, den Serumaccelerator, um Dadurch wird nun mit rasch anschwellender Geschwindigkeit Thrombin gebildet und eine „explosive“ Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin findet statt

Die autokatalytische Reaktion hat für die Blutgerinnung große Bedeutung. So kann die Blutgerinnung im gesamten auch dann noch normal ablaufen, wenn ein deutlicher Mangel an einem oder mehreren der einzelnen Gerinnungsfaktoren besteht. Bekanntermaßen tritt eine klinisch faßbare Blutung erst dann auf, wenn der Mangel an einem Gerinnungsfaktor sehr ausgeprägt wird, denn 50000 Thrombocyten pro mm^3 20% Prothrombin oder 10% antihämophiles Globulin reichen in der Regel aus, um das Auftreten einer Blutung zu verhüten. Eine der Ursachen dafür ist die Tatsache, daß durch die autokatalytische Natur der Reaktion alle Faktoren vollständig aufgebraucht werden, so daß eine hinreichende Thrombinbildung gewährleistet ist (10).

Blutgerinnungshemmende Mechanismen

Der autokatalytische Mechanismus stellt einen wirksamen Schutz gegen Blutungen dar, aber sein Überhandnehmen könnte zu gefährlichen, ausgedehnten intravasculären Gerinnungsvorgängen führen. Der Körper ist jedoch imstande, ein Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Kräften aufrecht zu erhalten, so daß maximale Hamostase trotz minimaler intravascularer Gerinnung gesichert bleibt. Dies wird durch natürlich vorkommende Antikoagulantien und durch thrombinhemmende Mechanismen erreicht.

Die gerinnungshemmenden Mechanismen können in spezifische und unspezifische eingeteilt werden. Zu den unspezifischen Mechanismen zählen a) Wegschwemmen von Thrombin durch den Blutfluß aus der Wunde, b) die Wirkung verschiedener Plasmaeierweiße, die in der Lage sind, Gerinnungsfaktoren an ihrer Oberfläche zu adsorbieren und sie dadurch dem Gerinnungsprozeß zu entziehen, c) der Fibrinpfropf selbst, der wie ein großer Schwamm wirkt und große Mengen Thrombin adsorbieren kann (11). Allerdings wird Thrombin während der Retraktion wieder freigesetzt, doch ist dies ein langsames Freiwerden im Gegensatz zu der „explosionsartigen“ Thrombinbildung bei der Autokatalyse. Zu den natürlich vorkommenden spezifisch wirkenden gerinnungshemmenden Substanzen zählen a) Antithromboplastine im Plasma, Serum oder Geweben. Eines der Antithromboplastine kann anscheinend die Bildung des Thromboplastins verhindern (sein Überschuß soll die klassische Hamophilie hervorrufen (12)), ein anderes hemmt die Wirkung des fertigen Thromboplastins, b) das natürliche Antithrombin aus Plasma und Serum, c) Albumin γ_2 , das ebenfalls im Plasma und Serum vorkommt und für die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins notwendig ist. Auch Heparin ist hauptsächlich ein Antithrombin, obgleich es auch die anderen Phasen des Gerinnungsprozesses hemmt, d) in vitro und beim Hund kann eine Substanz nachgewiesen werden, die Antithrombinwirkung besitzt, im übrigen viele Eigenschaften mit dem Accelerator der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin wie er in Serum und Plättchen vorkommt, gemeinsam hat (13).

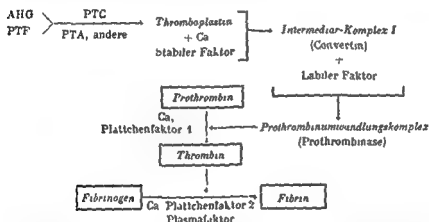
Fibrinolyse

Es ist zweifelhaft, ob die Fibrinolyse bei der normalen Blutgerinnung eine Rolle spielt, jedoch ist sie von pathogenetischer Bedeutung bei gewissen Blutungsneigungen. Im circulierenden Blut kann kein Ferment nachgewiesen werden, das in der Lage wäre, einen Thrombus aufzulösen, doch findet unter bestimmten Bedingungen eine

stabilem Faktor auf Prothrombin einwirkt und etwas Thrombin bildet. Dieses Thrombin verwandelt dann einen inaktiven Vorläufer des antihämophilen Globulins in eine aktivere Substanz, die in der Lage ist, gemeinsam mit den anderen Plättchen- und Plasmafaktoren Thromboplastin zu bilden (6).

Mangelhafte Thromboplastinbildung ist für das Hämophile Syndrom (klassische Hämophilie, sowie PTC, PTA, PTF-D-Mangel) und die thrombocytopenischen Zustände typisch. Vom Standpunkt des Laboratoriums aus gesehen, ist sie durch eine schwere Schädigung der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin während der Gerinnung gekennzeichnet, die durch einen Mangel an Thromboplastin entsteht. So ist es für diese Zustände typisch, daß die Aktivität des Prothrombins im Plasma normal und im Serum ebenso hoch wie im Plasma ist.

Tabelle 106 Die Phasen des Blutgerinnungsvorganges beim Menschen*



* Antihämphiles Globulin (AHG) und thromboplastischer Plattenfaktor reagieren unter Bildung von Thromboplastin in Anwesenheit der Plasma Thromboplastin Komponente (PTC), des Plasma Thromboplastin Vorläufers (PTA) und möglicherweise anderer Faktoren.

Bildung von Thrombin

Umwandlung von Prothrombin in Thrombin geschieht durch einen Prothrombin umwandlungskomplex (Prothrombinase) (Tab. 106). Dieser Faktor, eine labile Substanz, möglicherweise enzymatischer Natur, wird aus Thromboplastin, dem stabilen Faktor, Calcium und dem labilen Faktor durch eine Reihe rasch aufeinanderfolgender Reaktionen gebildet (7, 8, 3). Eine versuchsweise Rekonstruktion dieser Reihenfolge ergibt, daß Thromboplastin, Calcium und der stabile Faktor zuerst unter Bildung eines intermediären Komplexes reagieren, dieser seinerseits bildet zusammen

entgegenwirken. Dieses Gleichgewicht ist so stabil, daß es nur durch anhaltende Freisetzung großer Mengen von Kinasen oder eine schwere Schädigung der Antifibrinolyse gestört werden kann.

Retraktion

Auch die Retraktion des Gerinnsels spielt bei der Hämostase eine Rolle von ungewisser Bedeutung. Für die normale Retraktion sind optimale Bedingungen bezüglich Temperatur und pH, normale Konzentration und Funktion des Plasmafibrinogens, Thrombozyten sowie die Anwesenheit eines zusätzlichen Globulinfaktors der im Serum und Plasma vorliegt, notwendig. Der eigentliche Mechanismus der Retraktion ist noch unbekannt. Die Fibrinfasern verhalten sich während des ganzen Vorganges völlig passiv. Das Fibringerinnsel zeigt vor und nach Retraktion die gleiche Struktur in Form eines Netzes aus Fibrinfasern, in dem Plättchenklumpen an den Kreuzungsstellen angehaftet sind. Der einzige Unterschied besteht darin, daß die einzelnen Fibrinfasern im retrahierten Gerinnsel näher beieinander liegen (15) (Abb. 192).

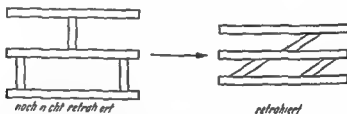


Abb. 192 Graphische Darstellung der Retraktion des Gerinnsels. In dem noch nicht retrahierten Gerinnsel sind die Fibrinfasern als regelmäßiges Netz angeordnet mit Plättchenklumpen an den Kreuzungsstellen. Im retrahierten Gerinnsel weisen die Fibrinfasern denselben Größenverhältnisse auf, doch scheinen sie näher beisammenzuliegen (Abbildung von R. GREENE und M. LOZNER, Syracuse, New York.)

Versagen der Blutgerinnung

Störungen der Blutgerinnung können durch verschiedene Umstände hervorgerufen werden: a) Quantitative oder qualitative Schädigungen der Plättchen, b) quantitativer Mangel eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren, c) Überschuß von gerinnungshemmenden Substanzen im Kreislauf, d) Aktivierung der Fibrinolyse.

Die Vielfalt der Funktionen der Plättchen bei der Hämostase (und besonders der Blutgerinnung) erklärt, daß ein *Mangel an Plättchen* zu starken Blutungsneigungen führt, bei denen außer Hautblutungen (Petechien und Ecchymosen) auch Schleimhaut- und innere Blutungen vorkommen. Ausgesprochene Thrombopenien führen nach Verletzungen wegen unzureichender Freisetzung von Serotonin zu mangelhafter Vasoconstriction. Die Bildungen von Thromboplastin, Thrombin und Fibrin verlaufen wegen des Mangels an den verschiedenen Plättchenfaktoren, die an der Gerinnung teilnehmen, subnormal. Das Blutgerinnsel retrahiert sich nicht oder nur sehr wenig. Auflösung des Gerinnsels kann vorkommen, auf Grund einer Verringerung von Antifibrinolyse, für die die Plättchen eine wichtige Quelle darstellen. Von großer Bedeutung ist auch eine Gruppe von Krankheiten, bei denen die Thrombozytenzahl normal oder nur wenig verringert ist, jedoch eine oder mehrere der Plättchenfunktionen abnormal sind (Tab. 110). Diese werden unter dem allgemeinen Namen Thrombasthenien

Bildung von Fibrin

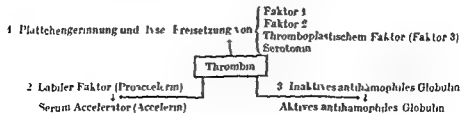
Menschliches Fibrinogen und Fibrin scheinen im wesentlichen identisch zu sein, da sie neben anderen gemeinsamen Eigenschaften identische Antigenwirkung besitzen und identische enzymatische Abbauprodukte ergeben. Die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin besteht vermutlich in Veränderungen innerhalb des Moleküls, die eine dreidimensionale Polymerisierung der großen Fibrinogenmoleküle hervorrufen. Die Polymerisierung verläuft schrittweise unter Bildung von Zwischenprodukten. Eines von diesen (Fibrinogen B) kann durch β Naphthol gefällt werden, seine Anwesenheit im Plasma wurde als Beweis für intravasculäre Gerinnungsvorgänge und damit für Thromboseneigung angesehen (9). Diese Hypothese hat sich nicht bestätigt. Für die optimale Fibrinbildung sind Calcium, Plättchen oder ein Plättchenfaktor sowie ein im normalen Plasma und Serum anwesender Faktor, der noch nicht genau beschrieben werden kann notwendig (Tab 106).

Blutgerinnung als autokatalytischer Vorgang

Die Bildung eines festen Fibrinpfropfens an der Stelle einer Gefäßverletzung hängt im wesentlichen davon ab, ob eine hohe örtliche Thrombinkonzentration aufrecht erhalten wird. Die auswaschende Wirkung des aus der Wunde stromenden Blutes, die Wirkung der natürlicherweise vorkommenden Anticoagulantien und die Tendenz der Gerinnungsreaktionen, sich in kurzer Frist zu erschöpfen, wurden es wahrscheinlich machen, diese örtliche hohe Thrombinkonzentration aufrechtzuerhalten, wenn der Ablauf der Blutgerinnung nicht autokatalytisch erfolgen würde.

Thrombin ist die Schlüsselsubstanz der autokatalytischen Phase der Blutgerinnung. Diese Phase macht zunächst eine „Anlaufperiode“ durch, während der Reaktionen ablaufen, die zur Bildung subkritischer Thrombinmengen führen. Auf die Bildung dieser geringen Thrombinmengen folgen einige weitere Reaktionen, welche die Grundlage des autokatalytischen Vorganges darstellen (Tab 108). Die Bildung von Thromboplastin wird stark beschleunigt, da Thrombin massive örtliche Plättchenzerstörungen bewirkt, vermutlich wird auch das antihämophile Globulin aus einer inaktiven Vorstufe aktiviert. Weiterhin wandelt das Thrombin den labilen Faktor in

Tabelle 108 Mechanismus der Autokatalyse der Blutgerinnung nach Bildung von Thrombin*
(modifiziert nach STEPANIKI (3))



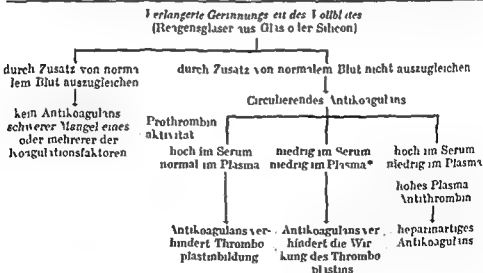
Er atzes durch Blutkonserven (die arm an Fibrinogen Faktor sind) und nach Bestrahlungen oder Therapie mit radioaktiven Substanzen beobachtet wird

Die *Fibrinogenmangelkrankheiten* schließen die Afibrinogenämie (die nahezu immer congenital auftritt) und die Fibrinogenopenie ein. Die Fibrinogenopenie kann chronisch verlaufen wie bei schweren Leberkrankheiten oder Mangelernährung oder akut wie bei den Fibrinogenopenien der Geburtshilfe. Die chronische Fibrinogenopenie ist gewöhnlich die Folge mangelhafter Eiweißsynthese während die akute Fibrinogenopenie eine kompliziertere Pathogenese besitzt. Uterusgewebe, Placenta und Fruchtwasser enthalten gleichzeitig Stoffe mit thromboplastischen Eigenschaften und solche mit kinatischer Aktivität (d. h. der Fähigkeit, Prothrombin in Fibrinogen zu verwandeln). Wenn diese Stoffe in den Kreislauf gelangen, kommt es entweder zu intravasculärer Gerinnung (und damit Fibrinogenverbrauch) oder zu Aktivierung der Fibrinolyse, wodurch nicht nur Fibrin sondern in geringerem Maße auch Fibrinogen abgelöst wird. Intravasculäre Gerinnung ist vermutlich häufiger die Ursache der Fibrinogenopenie als die Fibrinolyse, obwohl die beiden Mechanismen bei den meisten Patientinnen mit Fibrinogenopenie gemeinsam vorkommen.

Gerinnungshemmende Substanzen sind in seltenen Fällen die Ursache eines Versagens der Blutgerinnung, führen dann jedoch zu schweren Ausfallserscheinungen. Anticoagulantien hemmen verschiedene Phasen und Mechanismen des Gerinnungsvorganges (Tab. 111). Die dadurch hervorgerufene Verlängerung der Gerinnungszeit von Vollblut wird durch Zusatz normalen Blutes kaum beeinflusst. In der Mehrzahl der Fälle verhindern die gerinnungshemmenden Substanzen die Bildung von Thromboplastin. Diese Art der Schädigung wird bei Patienten mit schwerer Hämophilie die

Tabelle 111 Nachweis zirkulierender Antikoagulantien

Eine Verlängerung der Gerinnungszeit von Vollblut, die durch die Zugabe eines gleichen Volumens von normalem Vollblut nicht aufgehoben wird, zeigt die Anwesenheit eines zirkulierenden Antikoagulans. An Bestimmung der Prothrombinaktivität im Plasma und Serum ermöglicht die Differenzierung der Wirkungsmechanismen der Antikoagulantien.



* Durch Zusatz eines Überschusses Thromboplastin teilweise aufzuheben

Bildung von Fibrin

Menschliches Fibrinogen und Fibrin scheinen im wesentlichen identisch zu sein, da sie neben anderen gemeinsamen Eigenschaften identische Antigenwirkung besitzen und identische enzymatische Abbauprodukte ergeben. Die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin besteht vermutlich in Veränderungen innerhalb des Moleküls, die eine dreidimensionale Polymerisierung der großen Fibrinogenmoleküle hervorrufen. Die Polymerisierung verläuft schrittweise unter Bildung von Zwischenprodukten. Eines von diesen (Fibrinogen B) kann durch β -Naphthol gefällt werden. Seine Anwesenheit im Plasma wurde als Beweis für intravasculäre Gerinnungsvorgänge und damit für Thromboseneigung angesehen (9). Diese Hypothese hat sich nicht bestätigt. Für die optimale Fibrinbildung sind Calcium, Plättchen oder ein Plättchenfaktor sowie ein im normalen Plasma und Serum anwesender Faktor, der noch nicht genau beschrieben werden kann, notwendig (Tab. 106).

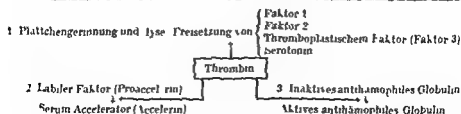
Blutgerinnung als autokatalytischer Vorgang

Die Bildung eines festen Fibrinpfropfens an der Stelle einer Gefäßverletzung hängt im wesentlichen davon ab, ob eine hohe örtliche Thrombinkonzentration aufrecht erhalten wird. Die auswaschende Wirkung des aus der Wunde strömenden Blutes, die

wenn der Ablauf der Blutgerinnung nicht autokatalytisch erfolgen würde

Thrombin ist die Schlüsselsubstanz der autokatalytischen Phase der Blutgerinnung. Diese Phase macht zunächst eine Anlaufperiode durch, während der Reaktionen ablaufen, die zur Bildung subkritischer Thrombinmengen führen. Auf die Bildung dieser geringen Thrombinmengen folgen einige weitere Reaktionen, welche die Grundlage des autokatalytischen Vorganges darstellen (Tab. 108). Die Bildung von Thromboplastin wird stark beschleunigt, da Thrombin massive örtliche Plättchenzerstörungen bewirkt. Vermutlich wird auch das antihämophile Globulin aus einer inaktiven Vorstufe aktiviert. Weiterhin wandelt das Thrombin den labilen Faktor in

Tabelle 108 Mechanismus der Autokatalyse der Blutgerinnung nach Bildung von Thrombin*
(modifiziert nach STEVENS (3))



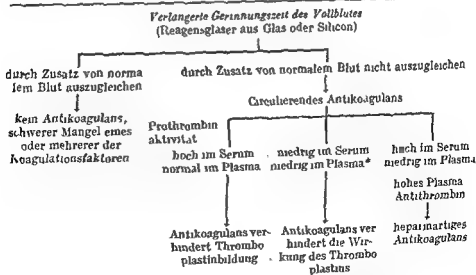
Ersatzes durch Blutkonserven, die arm an labilem Faktor sind), und nach Bestrahlungen oder Therapie mit radioaktiven Substanzen beobachtet wird

Die Fibrinogenmangelkrankheiten schließen die Afibrinogenämie, die nahezu immer congenital auftritt, und die Fibrinogenopenie ein. Die Fibrinogenopenie kann chronisch verlaufen wie bei schweren Leberkrankheiten oder Mangelernährung oder akute wie bei den Fibrinogenopenien der Geburtshilfe. Die chronische Fibrinogenopenie ist gewöhnlich die Folge mangelhafter Eiweißsynthese, während die akute Fibrinogenopenie eine kompliziertere Pathogenese besitzt. Uterusgewebe, Placenta und Fruchtwasser enthalten gleichzeitig Stoffe mit thromboplastischen Eigenschaften und solche mit „kinatischer Aktivität“ (d. h. der Fähigkeit, Profibrinolyse in Fibrinolyse zu verwandeln). Wenn diese Stoffe in den Kreislauf gelangen, kommt es entweder zu intravasculärer Gerinnung (und damit Fibrinogenverbrauch) oder zu Aktivierung der Fibrinolyse, wodurch nicht nur Fibrin, sondern in geringerem Maße auch Fibrinogen abgebaut wird. Intravasculäre Gerinnung ist vermutlich häufiger die Ursache der Fibrinogenopenie als die Fibrinolyse, obwohl die beiden Mechanismen bei den meisten Patientinnen mit Fibrinogenopenie gemeinsam vorkommen.

Gerinnungshemmende Substanzen sind in seltenen Fällen die Ursache eines Versagens der Blutgerinnung, führen dann jedoch zu schweren Ausfallserscheinungen. Anticoagulantien hemmen verschiedene Phasen und Mechanismen des Gerinnungsvorganges (Tab. 111). Die dadurch hervorgerufene Verlängerung der Gerinnungszeit von Vollblut wird durch Zusatz normalen Blutes kaum beeinflusst. In der Mehrzahl der Fälle verhindern die gerinnungshemmenden Substanzen die Bildung von Thromboplastin. Diese Art der Schädigung wird bei Patienten mit schwerer Hämophilie durch

Tabelle 111 Nachweis circulierender Antikoagulantien

Eine Verlängerung der Gerinnungszeit vor Volumens von normalem Vollblut nicht als circulierenden Antikoagulans an. Bestimmtes Serum ermöglicht die Differenzierung der

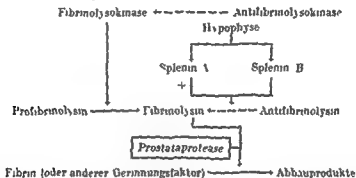


* Durch Zusatz eines Überschusses Thromboplastin teilweise aufzuheben

Aktivierung aus inaktiven Vorstufen (Tab 109) durch Aktivatoren (Kinasen), die in vielen Geweben (sowie Bakterien) vorliegen statt (14) Durch Stoffe, die sowohl der Aktivierung von Fibrinolytin (Antikinasen) als auch der Fibrinolyse selbst (Antifibrinolyse) entgegenwirken ist wiederum ein stabiles Gleichgewicht zwischen den Kräften gewährleistet die den Fibrinpfropf aufzulösen versuchen und denen die dem

Tabelle 109 Das fibrinolytische System

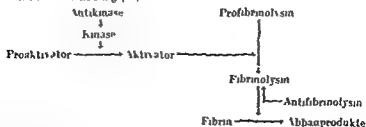
a) Die klassische Anschauung



Profibrinolytin (Proenzym Plasminogen, Tryptogen, Prolysin, lytischer Faktor) im Plasma und im Serum vorkommend wird durch eine Fibrinolytase (Aktivator Fibrinolytase) die im Gewebe hauptsächlich in Leber, Uterus und Pankreas vorkommt zu Fibrinolytin aktiviert (aktives Enzym Plasmin, Tryptase, Gewebelysin). Die Aktivität der Kinasen wird wahrscheinlich durch eine Zahl von Faktoren, die im Plasma und im Serum vorkommen und zusammenfassend als Antifibrinolytase bezeichnet werden, gehemmt. Das aktive Fibrinolytin wird durch Antifibrinolytin (Antiplasmin) gehemmt, das ebenfalls im Plasma und Serum vorkommt. Gelegentlich kommt ein proteolytisches Enzym (dem Fibrinolytin ähnlich, doch wahrscheinlich verschieden von ihm), das durch Prostatagewebe gebildet werden kann, im zirkulierenden Blut (bei metastasierendem Prostata-Carcinom) vor und verursacht ein schweres hämorrhagisches Syndrom. Das Gleichgewicht zwischen Fibrinolytin und Antifibrinolytin soll durch die Wirksamkeit der Hypophyse via Milz

keit besitzt

b) Eine abweichende Anschauung (15)



Die Kinasen wandeln einen Proaktivator zu einem Aktivator um, der nun seinerseits die Umwandlung von Profibrinolytin zu Fibrinolytin bewirkt. Der Proaktivator soll normalerweise im Plasma und im Serum gefunden werden.

Symptomatische Blutungsübel

werden die schwersten fibrinolytischen Blutungen in der Chirurgie des Thorax oder des Uterus außerdem in der Geburtshilfe beobachtet. Das Prostatacarcinom mit Metastasen wird als die typische Krankheit bei der chronische Fibrinolyse vorkommt angesehen. Das Gewebe der reichlichen Metastasierung sorgt für einen fortwährenden Einstrom von Kinasen in den Kreislauf, welche die Fibrinolyse aktivieren. Vielleicht geben sie aber auch bereits fertige fibrinolytische Enzyme ab. Die fibrinolytische Aktivität manifestiert sich durch Fibrinogenopenie und in schweren Fällen durch Mangel an Prothrombin, stabilen und labilem Faktor. Nach Blutentnahme kommt es nicht zur Gerinnung oder falls diese doch eintritt, setzt umgehend auch eine vollständige Auflösung des Gerinnsels ein. Die mit diesen Formen hämorrhagischer Diathesen verbundenen Blutungen sind in der Regel schwer. Durch Zufuhr von ACTH oder Cortison können die fibrinolytischen Vorgänge aber günstig beeinflusst werden, weil dadurch der Antifibrinolytinspiegel steigt (17). Auch durch die Zufuhr von Fibrinogen kann die Blutung beherrscht werden, weil dadurch wenn auch nur für kurze Zeit die Fibrinogenopenie beseitigt wird.

Nachdem die verschiedenen grundlegenden Störungen des Gerinnungsorganges in ihren Einzelheiten beschrieben sind, muß jetzt darauf hingewiesen werden, daß in der Praxis Blutungsübel häufiger im Zusammenhang mit anderen Krankheiten gefunden werden und seltener als congenitale oder idiopathische Formen. Auch Kombinationen von Störungen der Blutgerinnung mit Schädigungen von anderen Phasen der Hemostase sind in der klinischen Praxis häufig. Die komplexe Natur der Dysfunktion der Hemostase bei den thrombopenischen und thrombasthenischen Zuständen wurde bereits erwähnt. Auch bei den parenchymatösen Krankheiten der Leber ist die Störung der Hemostase komplex und besteht aus Mangelzuständen, die Prothrombin, stabilen und labilen Faktor und Fibrinogen betreffen können sowie aus Schädigung der Thrombocyten und vermehrter fibrinolytischer Tätigkeit (auf Grund verminderter Bildung von Antifibrinolytinen durch das erkrankte Organ). Bei Verschlüssen beruht die Störung der Hemostase auf einem Gefäßschaden, einer verringerten Vitamin K Resorption (wodurch ein Mangel an Prothrombin und stabilem Faktor entsteht) und auf vermehrter Antithrombinaktivität im Plasma. Bei akuten Leukämien ist die Blutungsneigung hauptsächlich die Folge der Thrombopenien, doch kann das Eindringen bakterieller Polysaccharide mit gerinnungshemmender Aktivität in den Kreislauf eine Blutung verstärken. Bei Polycythaemia vera und bei dem seltenen Syndrom der Thrombocythaemie wird oft die paradoxe Kombination gleichzeitiger Blutungs- und Thromboseneigung gefunden. Die Pathogenese dieser Thromboseneigung ist nach wie vor unerklärt. Die Ursache der Blutung scheint in einer Fibrinogenopenie zu bestehen, außerdem darin, daß die Plättchen obwohl vermehrt funktionell verändert sind und wenig Serotonin abgeben (18), wodurch es zu einer zu mangelhaften Gefäßkontraktion kommt. Beim multiplen Myelom fortgeschrittener Amyloidose und anderen Dysproteinämien kommt es gelegentlich zu schweren Blutungen. Thrombocytopenie kommt vor, doch sind die hämorrhagischen Symptome wahrscheinlicher die Folge einer Störung der Gerinnung oder des Vasculären Mechanismus der Hemostase. Es wird angenommen, daß die pathologischen Erweiße im Plasma der Patienten Calcium binden können oder die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen stören (19). In den Gefäßen dieser Patienten sind Infiltrationen aus amyloidartiger Substanz beobachtet worden. Ähnliche Mechanismen sind wahrscheinlich auch an der hämorrhagischen Diathese der verschiedenen Dysproteinämien (benigne Hyperglobulinämie, Kryoglobulinämie, Macroglobulinämie usw.) beteiligt.

zusammengefaßt. Dabei werden Blutungen hauptsächlich nach Unfällen oder chirurgischen Eingriffen beobachtet. Morphologisch besteht eine allen Thrombasthenieformen gemeinsame charakteristische Veränderung der Thrombozyten. Nach Fixierung und Färbung weisen sie große und bizarre Formen auf; außerdem ist ihr Chromatin nicht in deutlich gezeichneten Chromomeren zusammengeklumpt. Laboratoriumsproben (Tab. 110) zeigen einen Mangel an einem oder mehreren der Plättchenfaktoren.

Tabelle 110 *Thrombasthenien hämorrhagische Syndrome durch qualitative Plättchenschaden*

Die verschiedenen Syndrome entstehen durch spezifischen Mangel der Plättchenbestandteile, die einzeln oder zu mehreren fehlen können. In allen Fällen besteht als gemeinsames Kennzeichen die morphologische Abartigkeit der Plättchen, die in fixierten und gefärbten Präparaten größer als normal erscheinen, bizarre Gestalt haben und Hyalomere und Chromomere nur undeutlich erkennen lassen.

Mangel an	verursacht Störungen der Hämostase charakterisiert durch
Adrenalin	verlängerte Blutungszeit
Retraktoenzym?	gestörte Retraktion des Gerinnsels
Thromboplastischem Faktor	gestörte Ausnutzung des Prothrombins während der Gerinnung (geringer Prothrombinverbrauch)
Faktor I	gering verlängerte Prothrombinzeit des Plasmas
Faktor 2	verzögerte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin

Die Verringerung von Blutgerinnungsfaktoren führt zu einer Vielzahl hämorrhagischer Krankheiten. Sie werden gewöhnlich in drei Hauptgruppen eingeteilt; in mancher Beziehung ist diese Einteilung theoretisch und etwas gezwungen. *Thromboplastinmangelkrankheiten* schließen die Hämophilie (AIG-Mangel) und verwandte Syndrome (PTC-Mangel, PTA-Mangel usw.) ein. Diese Gruppe ist an einer groben Störung des Prothrombinverbrauches während der Gerinnung kenntlich, deren Ursache eine mangelhafte Thromboplastinbildung darstellt. Wie bereits erwähnt, ist die Prothrombinaktivität im Plasma normal, da in dem Gerinnungssystem, in dem sie untersucht wird, Thromboplastin als Reagens zugesetzt wird. Auch im Serum ist die Prothrombinaktivität hoch. Die Thromboplastinmangelkrankheiten sind nahezu immer congenital und erblich.

Die *Prothrombinmangelkrankheiten* sind durch verringerte Aktivität im Plasma gekennzeichnet (verlängerte Plasma-Prothrombin-Zeit bei Ein-Stufen-Bestimmung). Ihre Ursache ist eine Verringerung von Prothrombin, stabilem oder labilem Faktor, die einzeln oder kombiniert vorkommen kann. Deshalb erfordert eine Verlängerung der Plasma-Prothrombin-Zeit in der Ein-Stufen-Bestimmung nach Quick weitere Untersuchungen, um festzustellen, welcher der drei Stoffe in seiner Konzentration oder Aktivität verringert ist. Dies kann durch Zwei-Stufen- oder modifizierte Ein-Stufen-Methoden geschehen (Tab. 107b). Die isolierte Verringerung irgendeines dieser Stoffe ist gewöhnlich congenital, während kombinierte Mangelzustände in der Regel erworben sind. So wird bei Therapie mit Anticoagulantien der Dicumarol-Gruppe und bei der Hypoprothrombinämie der Neugeborenen ein gleichzeitiger Mangel an Prothrombin und stabilem Faktor beobachtet. Ein gemeinsamer Mangel an Prothrombin und labilem Faktor kommt bei Leberkrankheiten vor. Eine Ausnahme ist die erworbene isolierte Verringerung des labilen Faktors, wie sie in der großen Chirurgie direkt im Anschluß an den Blutverlust (auf Grund des Blutverlustes und seines

Literaturverzeichnis

Solange die physiologischen Funktionen der verschiedenen Gerinnungsfaktoren sowie ihre Synthese und ihr Stoffwechsel noch nicht eingehender erforscht sind ist die Therapie der Mangelzustände im wesentlichen auf Substitution der fehlenden Faktoren beschränkt

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

- SCHMID J Die Blutgerinnung Wien 1951 — JUERGENS R Pathologie der Blutgerinnung Arch exper Path Pharmak 222 (1954) 107 — MANDER R Staisse R und WINTERSTEIN A Einführung in die Blutgerinnungslehre Medizinische (1955) 21 — Deutsche E Blutgerinnungsfaktoren Wien 1953 — Thrombose und Embolie 1 Internationale Tagung Basel 1954

Einzeldarstellungen

- 1 QUICK A J The physiology and pathology of hemostasis Philadelphia 1951 —
- 2 BIGGS R G und VACFARLANE R G Human blood coagulation and its disorders Oxford 1953 —
- 3 STEFANINI M und DAVENSHURK W Hemorrhagic disorders New York 1955 —
- 4 CARVELD S van und PAULSEN M M P Isolation and properties of third clotting factor in blood platelets Lancet 1 (1952) 23 —
- 5 STEFANINI M Basic mechanisms of hemostasis Bull N Y Acad Med 30 (1954) 239 —
- 6 QUICK A J und HUSSEY C V Initiation of the clotting of blood Proc Soc Exper Biol Med 80 (1953) 40 —
- 7 OWREY P A RAPAPORT S I HJORT R und AAS A The biochemistry of thromboplastin its formation and action Sang 25 (1954) 752 —
- 8 BIGGS R G und DOUGLAS A S The thromboplastin generation test J Clin Path 6 (1953) 23 —
- 9 CUMMING R und LYONS R N A study in intravascular thrombosis with some new conceptions of mechanism of coagulation Brit J Surg 35 (1948) 337 —
- 10 STEFANINI M Autocatalytic formation of coagulation and thrombin Acta med Scand 140 (1951) 290 —
- 11 FOA C Salle Leggi d azione della hemophilia Blood 6 (1954) 281 —
- 12 TOCANTINS L M Hemophilic syndromes and reaction Arch Biochem 36 (1952) 48 —
- 13 SEEGERS W H A new plasma antithrombin system in blood indispensable for the formation of plasmin by streptokinase Proc Soc Exper Biol Med 82 (1953) 26 —
- 14 MULLERTZ S und LASSEN M An activator concentration on fibrin strands with J Clin Invest 32 (1953) 571 —
- 15 GREENE R W The effect of platelets and thrombin patients with disseminated lupus erythematosus J Clin Invest 31 (1952) 621 —
- 16 COVLEY C L and HARTMANN R C A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in FANINI M und GONDEL B R Influence of fibrinolysis on survival in vivo of various coagulation factors and favorable effect of Cortisone in fibrinolytic purpura Proc Amer Fed Clin Res 1 (1953) 5 —
- 17 STEIN Interference with fibrin formation in multiple myeloma by an unusual protein found in blood and urine J Laborat Clin Med 42 (1953) 847 —
- 18 BIGELOW F S Serotonin activity in blood J Laborat Clin Med 42 (1954) 759 —
- 19 CHADDOCK C G ADAMS W S und FRIEDMAN W G Mechanism of blood coagulation in normal and pathologic conditions Amer J Med 14 (1953) 64

zusammengefaßt. Dabei werden Blutungen hauptsächlich nach Unfällen oder chirurgischen Eingriffen beobachtet. Morphologisch besteht eine allen Thrombasthenien gemeinsamen gemeinsame charakteristische Veränderung der Thrombozyten. Nach Fixierung und Färbung weisen sie große und bizarre Formen auf; außerdem ist ihr Chromatin nicht in deutlich gezeichneten Chromomeren zusammengelagert. Laboratoriumsprüfen (Tab. 110) zeigen einen Mangel an einem oder mehreren der Plättchenfaktoren.

Tabelle 110 Thrombasthenien: hämorrhagische Syndrome durch qualitative Plättchenschäden

Die verschiedenen Syndrome entstehen durch einen qualitativen Mangel der Plättchenbestandteile, die einzeln oder zu mehreren fehlen können. In allen Fällen besteht als gemeinsames Kennzeichen die morphologische Abartigkeit der Plättchen, die in fixierten und gefärbten Präparaten größer als normal erscheinen, bizarre Gestalt haben und Hälomere und Chromomere nur undeutlich erkennen lassen.

Mangel an	verursacht Störungen der Hämostase charakterisiert durch
Adrenalin Retraktoenzym? Thromboplastisch in Faktor	verlängerte Blutungszeit gestörte Retraktion des Gerinnsels gestörte Abruutzung des Prothrombins während der Gerinnung (geringer Prothrombinverbrauch)
Faktor I Faktor 2	gering verlängerte Prothrombinzeit des Plasmas verzögerte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin

Die Verringerung von Blutgerinnungsfaktoren führt zu einer Vielzahl hämorrhagischer Krankheiten. Sie werden gewöhnlich in drei Hauptgruppen eingeteilt: in mancher Beziehung ist diese Einteilung theoretisch und etwas gezwungen. Thromboplastinmangelkrankheiten schließen die Hämophilie (VII-Mangel) und verwandte Syndrome (PTC-Mangel, PFA-Mangel usw.) ein. Diese Gruppe ist an einer großen Störung des Prothrombinverbrauches während der Gerinnung kenntlich, deren Ursache eine mangelhafte Thromboplastinbildung darstellt. Wie bereits erwähnt, ist die Prothrombinaktivität im Plasma normal, da in dem Gerinnungssystem, in dem sie untersucht wird, Thromboplastin als Reagens zugesetzt wird. Auch im Serum ist die Prothrombinaktivität hoch. Die Thromboplastinmangelkrankheiten sind nahezu immer kongenital und erblich.

Die Prothrombinmangelkrankheiten sind durch verringerte Aktivität im Plasma gekennzeichnet (verlängerte Plasma-Prothrombin-Zeit bei Ein-Stufen-Bestimmung). Ihre Ursache ist eine Verringerung von Prothrombin, stabilem oder labilem Faktor, die einzeln oder kombiniert vorkommen kann. Deshalb erfordert eine Verlängerung der Plasma-Prothrombin-Zeit in der Ein-Stufen-Bestimmung nach Quick weitere Untersuchungen, um festzustellen, welcher der drei Stoffe in seiner Konzentration oder Aktivität verringert ist. Dies kann durch Zwei-Stufen- oder modifizierte Ein-Stufen-Methoden geschehen (Tab. 107b). Die isolierte Verringerung irgendeines dieser Stoffe ist gewöhnlich kongenital, während kombinierte Mangelzustände in der Regel erworben sind. So wird bei Therapie mit Antikoagulantien der Dicumarol-Gruppe und bei der Hypoprotrombinämie der Neugeborenen ein gleichzeitiger Mangel an Prothrombin und stabilem Faktor beobachtet. Ein gemeinsamer Mangel an Prothrombin und labilem Faktor kommt bei Leberkrankheiten vor. Eine Ausnahme ist die erworbene isolierte Verringerung des labilen Faktors, wie sie in der großen Chirurgie direkt im Anschluß an den Blutverlust (auf Grund des Blutverlustes und seines

Eisenverbindungen des Körpers

Hämverbindungen

Das *Hamoglobin* ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 68000. Es ist aus vier Molekülen Häm und einem Molekül Globin zusammengesetzt (S. 741). Das Eisen in Ferroform (zweiwertig) ist koordinativ an die vier Stickstoffatome des Porphyrins gebunden und an einen Stickstoff des Globins, die verbleibende Valenz bindet Sauerstoff reversibel. 1 g Hämoglobin enthält 3,4 mg Eisen.

Myoglobin ein kleineres Eiweiß mit einem Molekulargewicht von annähernd 17000 besteht aus einem Molekül Häm, das an ein Eiweißmolekül gebunden ist. Es bindet Sauerstoff ebenfalls reversibel und stellt bei maximaler oder vorübergehender Muskeltätigkeit eine labile Sauerstoffreserve für die Muskelzellen dar.

Die intracellulären *Hämogene* enthalten nur wenige Zehntelprozent des Gesamteisens, sind aber für das Leben der Zellen unentbehrlich. Die Cytochrome b, c und a transportieren in der Atmungskette Elektronen von den Substraten der dehydrierenden Systeme zur Cytochromoxydase (Cytochrom a₃) (S. 98). Die Cytochromoxydase besorgt am Ende der Atmungskette die Oxydation des Wasserstoffes zu Wasser. Die Peroxydase katalysiert die Oxydation einer Reihe von Substraten durch Wasserstoffsuperoxyd. Die Katalase spaltet Wasserstoffsuperoxyd zu Wasser und Sauerstoff und spielt dadurch vielleicht eine besondere physiologische Rolle.

Jede Hämverbindung hat eine eindeutige spezifische Funktion, für die sie am zweckmäßigsten eingerichtet ist. Alle Funktionen der Hämverbindungen können auch durch das Häm-molekül ausgeübt werden, aber mit einem viel niedrigeren Wirkungsgrad. Erst die Bindung an ein bestimmtes Eiweiß verstärkt und differenziert die verschiedenen Häm-funktionen.

Eisenverbindungen ohne Häm

Ferritin eine Substanz, deren Kristalle 17–23% Eisen enthalten, besteht aus *Apo-ferritin*, einem Eiweiß vom Molekulargewicht 460000, an welches *Ferrihydroxyd* micellen gelagert sind. Normalerweise wird ungefähr ein Drittel des gesamten Ferritins in der Leber gefunden, ein Drittel ist im Knochenmark enthalten, und der Rest verteilt sich auf die Milz und andere Organe (16). *Ferritin* ist farblos und so fein im Gewebe verteilt, daß es mikroskopisch nicht mehr sichtbar ist, auch nicht nach Eisenfärbung. Es ist das wichtigste Eisenspeicher-eiweiß des Körpers, darüber hinaus nimmt es an der Regulierung der Eisenbewegung teil (15). Wird den Zellen der Darmschleimhaut der Nierentubuli oder der Placentarzotten genügend Eisen angeboten, so kann an diesen Stellen neugebildetes oder vermehrtes *Ferritin* nachgewiesen werden (13, 18, 37). Weiterhin scheint *Ferritin* die vasoconstrictorische Wirkung des *Epinephrins* zu hemmen. Möglicherweise ist es auch am irreversiblen Schock, der Hypotonie und der Antidiurese beteiligt (29).

Hemosiderin enthält normalerweise nur einen kleinen Prozentsatz des gesamten Depoteisens. Es ist eine braune Substanz, die so grob verteilt ist, daß sie mikroskopisch sichtbar ist; sie gibt Eisensfärbungen. Kommt in einem Gewebe *Hemosiderin* vor, so enthält es *Ferritin* in hoher Konzentration. Wahrscheinlich wird *Hemosiderin* dann gebildet, wenn die Geschwindigkeit der Eisenablagerung die der *Apo-ferritin*-bildung übertrifft. *Hemosiderineisen* kann für die Hämoglobinsynthese verwertet werden, wird aber vermutlich langsamer als das *Ferritineisen* mobilisiert.

Transferrin (*Siderophilin*) ist ein Plasmaprotein (in Cohn Fraktion IV 7) mit der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit eines β_1 Globulins. Seine Transport

wiederholt Plasma- und Bluttransfusionen erhalten haben beobachtet außerdem bei Periarthritis nodosa Pemphigus Lupus erythematodes und Arzneimittelschäden. Gelegentlich kommt sie auch im Verlaufe einer normalen Schwangerschaft oder bei Schwangerschaft mit Rh-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Foetus vor. Die Prothrombinaktivität des Plasmas ist normal (die Gründe dafür sind oben bereits ausgeführt — Überschuß von Thromboplastin bei der Durchführung des Testes) die des Serums ist abnorm hoch. Die Schädigung kann durch Zufuhr von normalem Blut und Plasma nicht ausgeglichen werden. Ganz selten (so bei Lupus erythematodes (16)) verhindert das Anticoagulans die Bildung von Prothrombinase dadurch, daß es die Wirkung des Gewebsthromboplastins und des aktivierten Plasmathromboplastins hemmt. Dadurch ist die Prothrombinzeit im Plasma der Patienten verlängert, die Aktivität von Gewebsthromboplastin wird durch Inkubation mit Patientenplasma oder Serum gehemmt. Gerinnungshemmende Substanzen, deren Aktivität sich vorwiegend durch eine Antithrombinwirkung ausdruckt, werden nach Strahlenschäden durch längere Röntgentherapie oder Atomzerfall gelegentlich aber auch ohne erkennbare Ursache gefunden.

Die Aktivierung von Fibrinolytin kommt bei verschiedenen Krankheiten vor (Tab. 112). In den meisten Fällen wird sie dadurch hervorgerufen, daß Kinasen aus den Geweben, welche imstande sind, Prothrombin zu Fibrinolytin zu aktivieren, in den Kreislauf gelangen. Besonders reich an Kinasen sind Prostata, Uterus und die Organe der Brusthöhle, außerdem Fruchtwasser, Meconium und Placenta. Deshalb

Tabelle 112 Bedingungen die zur Bildung von Fibrinolytin führen*

a) Akute Fibrinolyse

- 1 Schwere und ausgedehnte Traumen
- 2 Hämorrhagischer Schock
- 3 Verbrennungen (die ein Drittel der Körperoberfläche ausmachen)
- 4 Reaktionen auf Transfusionen (entweder hämolytischer Art oder durch Plasmabestandteile verursacht)
- 5 Geburtshilfliche Traumen (vorzeitige Placentarlösung, Fehlgeburten, Fruchtwasserembolie usw.)**
- 6 Große chirurgische Eingriffe, die Uterus, Lunge oder Pankreas betreffen

b) Chronische Fibrinolyse

- 1 Akute Leukämie
- 2 Parenchymatöse Leberkrankheiten
- 3 Metastasierendes Prostatacarcinom***, Blasen- und Magen-carcinom

* Eine geringe Aktivierung des Fibrinolytins, die noch nicht zur Auslösung einer Blutungsneigung führt, kann auch nach der Verabreichung von Adrenalin oder nach lang dauernder Anstrengung oder Stress gefunden werden. Letzterem von Adrenalin ist die wahrscheinliche Ursache für die geringe Aktivierung des Fibrinolytins, die nach Narkose oder auch schon bei Vorbereitung auf die Narkose gefunden wird.

** Die Aktivierung von Fibrinolytin in diesen Fällen entsteht wahrscheinlich sekundär durch intravasale Gerinnung, verursacht durch das Instrumentieren von Placenta, Uterus oder Amniongewebe mit thromboplastischen Eigenschaften in den Blutkreislauf der Patienten. Gelegentlich jedoch ist Fibrinolyse der einzige nachweisbare Blutungsmechanismus bei diesen Patienten.

*** Einige Forscher glauben, daß die bei metastasierendem Prostatacarcinom bestehende Fibrinolyse in erster Linie durch die Abgabe eines proteolytischen Enzyms, prostaticen Ursprungs, in die Blutbahn verursacht wird.

Chemische Vorgänge bei der Eisenresorption

Eisenresorption

Die Eisenausscheidung ist eine konstante Größe unabhängig davon ob Eisenmangel oder Überschuß besteht. Damit wird der Gesamteisengehalt des Körpers normalerweise durch die Geschwindigkeit der Eisenresorption im Darm bestimmt. Die bei normalen erwachsenen Männern durchgeführten Bilanzuntersuchungen zeigen daß der tägliche Eisenbedarf (annähernd 12 mg pro Tag) dann gedeckt wird wenn die Nahrung 10—15 mg Eisen enthält (24). Die aus diesen Zahlen errechnete Eisenresorption belauft sich auf etwa 10% des Nahrungseisens. Unter den in Abbildung 197 aufgeführten Bedingungen kann die Eisenresorption bis zu 60% erhöht sein. Ebenso erhöht sich die Resorption bei Erniedrigung des Plasma- oder Korpereisens so z. B. in der Kindheit während des Wachstums in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft im Anschluß an akuten Blutverlust und bei Eisenmangelanämie außerdem bei Erniedrigung der Bluthämoglobinkonzentration ohne gleichzeitige Verminderung des Körper- oder Plasmaeisens (perniziöse Anämie, aplastische Anämie und hämolytische Anämie). Vermehrte Eisenresorption wird auch bei Patienten mit Polycythämie und endogener Hämochromatose beobachtet bei welchen weder eine wesentliche Verminderung der Hämoglobinkonzentration im Blut noch eine eindeutige Verminderung des Depoteisens besteht. Ob die Eisenresorption während einer Infektion erhöht oder vermindert ist ist nicht geklärt (24). Diese Beobachtungen über die Eisenresorption lassen noch keine Schlüsse über die Mechanismen ihrer Regulation zu.

Eisen wird in Ferroform vom Darm resorbiert liegt aber in der Nahrung als Ferrhydroxyd oder als fest gebundenes Ferrichelat vor. Zur Umwandlung in Ferroionen und locker gebundene Ferrichelate ist ein $pH < 4.0$ erforderlich. Die Reduktion zu Ferroionen erfolgt durch andere Nahrungsbestandteile wie Ascorbinsäure, Sulfhydrylverbindungen (Cystein und Glutathion) und Reduktone. Nahrungsposphate, vornehmlich Nahrungsmittel die wenig freies Phosphat und viel Eisen enthalten wie Leber und Rindfleisch sind ausgezeichnete Eisenquellen. Nahrungsmittel mit hohem Phosphatgehalt wie Eier, Milch und Käse sind trotz ihres hohen Eisengehaltes schlechte Eisenquellen (4, 30). Die im Magen gebildeten Ferroionen gelangen in das Duodenum. Dort ist der wichtigste Ort der Resorption, da die zunehmende Alkalinität des Dünndarmes und die Zeit der Autoxydation der Ferroionen zu nicht resorbierbaren Ferroionen begünstigen (Abb. 196). Bereits im proximalen Jejunum wird nur noch wenig Eisen resorbiert.

Der Resorptionsvorgang durch die Schleimhaut des Duodenums und Jejunums ist durch Versuche an Meerschweinchen geklärt worden. Die Schleimhautzellen des Zwölffingerdarmes resorbieren Eisen in Ferroform, das diese Zellen in wenigen Stunden zur Produktion von Apoferritin anregt (12). An dieses Apoferritin kann im weiteren Eisen unter Bildung von Ferritin gebunden werden. Beim Menschen verhindert die Aufnahme einer genügend großen Dosis Eisen die Resorption des folgenden Nahrungseisens für die Dauer von 12 bis 24 Stunden (36). Die Zeit während der die Resorption des folgenden Nahrungseisens blockiert ist entspricht der vom Auftreten bis zum Verschwinden des Ferritins in der Schleimhaut des Zwölffingerdarmes des Meerschweinchen. Man hat auf Grund dieser Beobachtungen geschlossen daß Eisen das in Ferroform in die Zelle aufgenommen wird, nur teilweise direkt ins Plasma übertritt während der Rest zu Ferrhydroxyd oxydiert wird und sich mit Apoferritin unter Bildung von Ferritin vereint. Das Eisen des Ferritins bleibt mit dem Ferroisen der Zelle im Gleichgewicht, so daß mit zunehmender Ferritinbildung auch der Ferro-

wie lerholt Plasma und Bluttransfusionen erhalten haben beobachtet, außerdem bei Periarthritis nodosa Pemphigus Lupus erythematodes und Arzneimittelschäden. Gelegentlich kommt sie auch im Verlaufe einer normalen Schwangerschaft oder bei Schwangerschaft mit Rh Unverträglichkeit zwischen Mutter und Foetus vor. Die Prothrombinaktivität des Plasmas ist normal (die Gründe dafür sind oben bereits ausgeführt — Überschuß von Thromboplastin bei der Durchführung des Testes) die des Serums ist abnorm hoch. Die Schädigung kann durch Zufuhr von normalem Blut und Plasma nicht ausgeglichen werden. Ganz selten (so bei Lupus erythematodes (16)) verhindert das Anticoagulans die Bildung von Prothrombinase dadurch, daß es die Wirkung des Gewebsthromboplastins und des aktivierten Plasmathromboplastins hemmt. Dadurch ist die Prothrombinzeit im Plasma der Patienten verlängert, die Aktivität von Gewebsthromboplastin wird durch Inkubation mit Patientenplasma oder Serum gehemmt. Gerinnungshemmende Substanzen deren Aktivität sich vorwiegend durch eine Antithrombinwirkung ausdrückt werden nach Strahlenschäden durch längere Röntgentherapie oder Atomzerfall gelegentlich aber auch ohne erkennbare Ursache gefunden.

Die Aktivierung von Fibrinolyse kommt bei verschiedenen Krankheiten vor (Tab. 112). In den meisten Fällen wird sie dadurch hervorgerufen, daß Kinasen aus den Geweben, welche imstande sind Prothrombinolyse zu Fibrinolyse zu aktivieren in den Kreislauf gelangen. Besonders reich an Kinasen sind Prostata, Uterus und die Organe der Brusthöhle, außerdem Fruchtwasser, Meconium und Placenta. Deshalb

Tabelle 112 Bedingungen die zur Bildung von Fibrinolyse führen*

a) Akute Fibrinolyse

- 1 Schwere und ausgedehnte Traumen
- 2 Hämorrhagischer Schock
- 3 Verbrennungen (die ein Drittel der Körperoberfläche ausmachen)
- 4 Reaktionen auf Transfusionen (entweder hämolytischer Art oder durch Plasmabestandteile verursacht)
- 5 Geburtshilfliche Traumen (vorzeitige Placentarlösung, Fehlgeburten, Fruchtwasserembolie usw.)**
- 6 Große chirurgische Eingriffe die Uterus, Lunge oder Pankreas betreffen

b) Chronische Fibrinolyse

- 1 Akute Leukämie
- 2 Parenchymatöse Leberkrankheiten
- 3 Metastasierendes Prostatacarcinom*** Blasen- und Magencarcinom

* Eine geringe Aktivierung des Fibrinolyse, die noch nicht zur Auslösung einer Blutungsneigung führt, kann auch nach der Verabreichung von Adrenalin oder nach lang dauernder Anstrengung oder Stress gefunden werden. Inwieweit von Adrenalin ist die wahrscheinliche Ursache für die geringe Aktivierung des Fibrinolyse, die nach Narkose oder auch schon bei Vorbereitung auf die Narkose gefunden wird.

** Die Aktivierung von Fibrinolyse in diesen Fällen entsteht wahrscheinlich sekundär durch intravasale Gerinnung verursacht durch das Einströmen von Placenta-, Uterus- oder Amniongewebe mit thromboplastischen Eigenschaften in den Blutkreislauf der Patientin. Gelegentlich jedoch ist Fibrinolyse der einzige nachweisbare Blutungsmechanismus bei diesen Patientinnen.

*** Einige Forscher glauben, daß die bei metastasierendem Prostatacarcinom bestehende Fibrinolyse in erster Linie durch die Abgabe eines proteolytischen Enzyms prostaticen Ursprungs in die Blutbahn verursacht wird.

Eisentransport

Vermehrte Eisenresorption findet bei Anämie statt auch wenn das Körper und Plasmaeisen nicht erniedrigt sind (7). Da die Darmschleimhaut einen sehr aktiven aeroben Stoffwechsel besitzt, läßt sich vermuten, daß eine Verminderung der Sauerstoffversorgung bedingt durch einen niedrigen Bluthämoglobingehalt zu einer größeren Reduktionsneigung in den Zellen führt. Das würde die Reduktion des Ferrisens im Ferritin zu Ferroeisen und seinen Übertritt in das Blut erleichtern. Schlechte Sauerstoffversorgung kann in gleicher Weise die Abgabe von Ferroeisen an das Plasma aus anderen Geweben in die Resorptionserhöhung bei Regulation der Resorption erklärt, aber nicht wie die Resorptionserhöhung bei Krankheiten mit normaler Sauerstoffversorgung und die Bildung von Ferritin in der Schleimhaut wichtige Faktoren für die Eisenresorption sind, genügen sie nicht zur Regulation der Eisenresorption hinreichend zu erklären.

Regulierung des Plasmaeisens

Der Plasmaeisenspiegel wird durch ein dynamisches Gleichgewicht bestimmt, in welchem folgende Faktoren eine Rolle spielen: die Freisetzung von Eisen durch den Erythrocytenabbau, die Aufnahme von Eisen durch das Knochenmark für die Bildung von Hämoglobin in Erythroblasten und Reticulocyten, die Eisenaufgabe der Darmschleimhaut, die Eisenbewegung zwischen labilen Eisenspeichern (Knochenmark) und dem Gewebsspeicherisen sowie die Bildungs- und Abbaugeschwindigkeit des β_2 -Globulins Transferrin (Abb. 196). Die Bilanz dieser Vorgänge führt beim Mann zu einem normalen mittleren Eisenspiegel von ungefähr 120 (70—170) $\gamma\%$. Bei Frauen liegt er ungefähr 10 $\gamma\%$ niedriger. Die zusätzliche (latente) Eisenbindungsfähigkeit beträgt 230 $\gamma\%$ (2, 3, 26, 34). Das Plasmaeisen unterliegt tageszeitlichen Schwankungen (17). Der Abendspiegel ist bei Tagesarbeiten ungefähr 25 $\gamma\%$ niedriger als der Morgenspiegel. Bei Nachtarbeit lehrt sich der Rhythmus um.

Unter folgenden Bedingungen ist das Plasmaeisen erniedrigt: Bei niedrigem Speichereisen (Eisenmangelanämie) bei starker Zunahme der Erythropoese (akute Blutung, perniziöse Anämie) während der Behandlung) unter Bedingungen vermehrten Eisenbedarfes (zweite Hälfte der Schwangerschaft, Zeiten schnellen Wachstums) und bei abnorm schneller Eisentfernung aus dem Blut (akute oder chronische Infekte) (Abb. 197).

Hohe Plasmaeisenspiegel liegen unter folgenden Bedingungen vor: Bei hohem Speichereisen (Hämochromatose, Transfusionshämochromatose) bei deutlich verminderter Erythropoese (perniziöse Anämie, therapierefraktäre hypoplastische Anämie) bei vermehrtem Erythrocytenabbau (hämolytische Anämien) und bei schnell eintretenden hepatocellulären Schäden (akute Hepatitis), wobei wahrscheinlich die Eisenspeicherfähigkeit der Leber vermindert ist (Abb. 197) (2, 3, 26, 34).

Sobald der Plasmaeisenspiegel erniedrigt ist, ist die Gesamteisenbindungsfähigkeit erhöht, so daß ein niedriger Sättigungsgrad entsteht.

Plasmaeisen Gesamteisenbindungsfähigkeit 100 = Sättigungsgrad

Dieses reziproke Verhalten reagiert so deutlich auf Eisenmangel, daß ein abnorm niedriger Sättigungsgrad zustande kommt, bevor die Plasmaeisenkonzentration eindeutig unter den normalen Gehalt abgefallen ist. Umgekehrt ist ein hoher Plasma

Stoffwechsel der Gerinnungsfaktoren

Es wurde bereits erwähnt, daß die Plättchen und die Gerinnungsfaktoren im Blut und Plasma in einer Menge vorliegen, die wesentlich größer ist als die für eine wirksame Hämostase notwendige Minimalmenge. Drei verschiedene Erklärungen dafür sind möglich: a) für den Fall einer Blutung steht eine große Reserve von gerinnungsfördernden Substanzen zur Verfügung, b) die Blutgerinnung ist ein kontinuierlicher Vorgang innerhalb des Kreislaufes, bedingt durch Gefäßschädigungen, die im Zusammenhang mit dem täglichen Leben eintreten, c) Gerinnungsfaktoren spielen auch bei Stoffwechselvorgängen, die nichts mit der Gerinnung zu tun haben, eine Rolle. Es liegen jedoch keine Belege dafür vor, daß diese beiden letzten Hypothesen irgendeine Bedeutung haben.

Die Bildung von Gerinnungsfaktoren findet vermutlich in vielen Organen statt. Die Leber ist wahrscheinlich der wichtigste Ort, aber auch anderen Geweben und Organen kommt eine gewisse Rolle zu. So ist es beispielsweise bekannt, daß Leber, Nieren, Lungen und selbst andere Organe an der Synthese des antihämophilen Globulins teilhaben. Für die Bildung von Prothrombin und stabilem Faktor dürfte das Zusammenwirken der Lunge mit der Leber notwendig sein. Über die Bausteine,

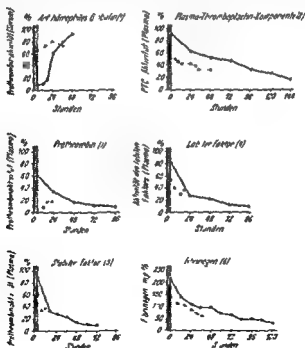
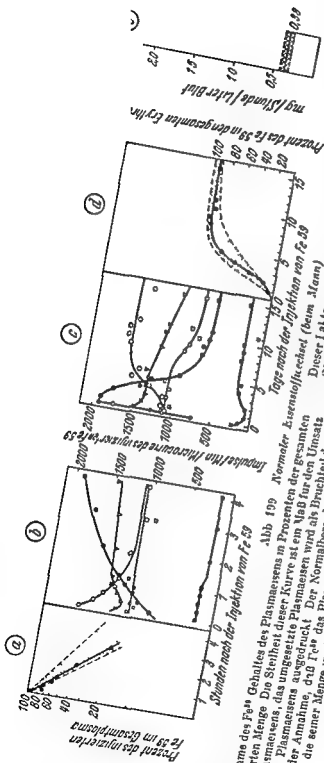


Abb. 193 Lebensdauer von verschiedenen gerinnungsfördernden Faktoren im Blut. (nach H. H. H. H.)

Normaler Eisenstoffwechsel



(1) $\log \text{Fe}^{59} = Kt + K_1$

(2) $K = \frac{\log \text{Fe}^{59}}{t} = \frac{\log 0,59}{1,17} = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

(3) $K = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

(4) $K = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

(5) $K = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

Nach Integration

$\log \text{Fe}^{59} = Kt + K_1$

den experimentellen Ergebnissen für $t = 0$ und $\text{Fe}^{59} = 1,0$ ergibt sich aus (3) $K_1 = 0$. Deshalb ist für den Zeitpunkt, zu dem die Hälfte des Fe^{59} aus dem Plasma verschwinden ist (Halbwertszeit)

Das Experiment ergibt eine Halbwertszeit von $T^{1/2} = 1,17$ Stunden

$K = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

$K = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

(1) $\log \text{Fe}^{59} = Kt + K_1$

(2) $K = \frac{\log \text{Fe}^{59}}{t} = \frac{\log 0,59}{1,17} = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

(3) $K = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

(4) $K = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

(5) $K = \frac{0,592}{1,17} = 0,502$

b) Verteilung des Fe^{59} im Körper in den ersten vier Stunden nach der Injektion

c) Verteilung des Fe^{59} im Körper in den ersten 15 Tagen nach der Injektion

d) Fe^{59} Gehalt der Erythrocyten, berechnet auf die gesamte Erythrocytenmenge und dargestellt in Prozenten des gesamten injizierten Fe^{59} . Der Verlauf dieser Kurve ist ein Maß für den Umfang und die Geschwindigkeit des Fe^{59} Einbaues in die Erythrocyten unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Wiederabbaues (Nettoeinbau)

e) Plasmaeisenumsatz in mg pro Stunde und Liter Blut

○ Herz ■ Oberchenkel □ Milz ∇ Leber ● Kreuzbein

Eisenstoffwechsel

Von

Myron Pollycove

Eisenstoffwechsel bei myeloischer Metaplasie

Myeloische Metaplasie mit Myelofibrose

Abbildung 202a und 202c zeigen deutlich die vergrößerte Geschwindigkeit des Plasmaeisenaustausches Aus dem nicht linearen Verlauf der Plasmaeisenaustauschkurve kann man auf das Vorhandensein von mindestens zwei labilen Eisenspeichern schließen, aus denen ein schneller Rückfluß von Eisen ins Plasma stattfindet In den ersten vier Stunden nach der Injektion wandert verglichen mit dem Eisen, das in der Milz und in geringem Maße in der Leber abgelaugt wird sehr wenig Eisen zum Knochenmark (Abb 202b) Die Aufnahme durch das Knochenmark ist hypokinetisch Der hohen initialen Aufnahme radioaktiven Eisens in der Milz folgt eine plötzliche Abgabe (Abb 202c) mit gleichzeitigem Auftreten von Eisen in den Erythrocyten im Kreislauf (202d) Dieser Vorgang weist auf eine Erythropoese der Milz hin und wird als *erythroplastische* (erythrogener) *Milzkurve* bezeichnet Ein geringer Erythrocytenabbau in der Milz (siehe unten die Diskussion über die hereditäre Spharocytose) ist aus der Form der Milzkurve (Abweichung von der punktierten Linie in Abb 202c) und aus dem leicht erniedrigten Nettoeinbau von ^{59}Fe in die Erythrocyten ersichtlich

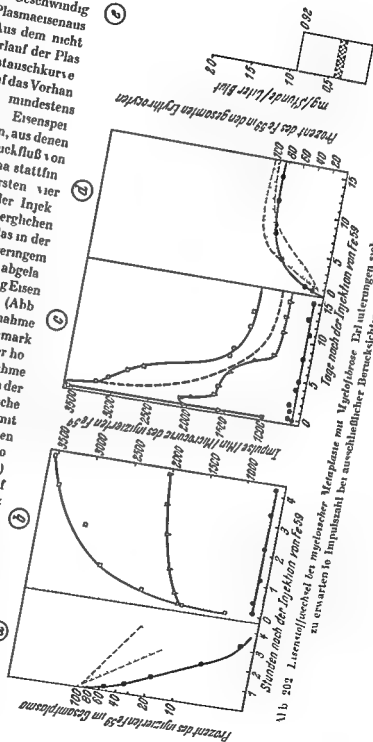


Abb 202 Eisenstoffwechsel bei myeloischer Metaplasie mit Myelofibrose

zu erwarten ist: Impulszahl bei ausschließlicher Berücksichtigung der Erythrocyten in der Milz (siehe Abb 199, 199c) — Theoretisch

Funktion für Eisen entspricht der des Hämoglobins für Sauerstoff. Transferrin hat ein Molekulargewicht von 88000 und kann pro Molekül zwei Atome Eisen binden. Werden zu diesem Eiweiß Ferro- oder Ferrionen bei physiologischen pH-Werten und in Gegenwart von Kohlendioxid zugefügt, so bildet sich ein fest gebundenes Ferrichelat. Normalerweise enthält das Plasma annähernd 10 g Transferrin (0,27 g%) die ungefähr 35 mg Eisen bei einer Konzentration von 120 g% tragen. Das ist annähernd ein Drittel der Menge, die Transferrin binden kann; die Eisenspeicherreserve beträgt 230 g%, die mittlere Gesamteisenbindungsfähigkeit also 350 g%. (26, 27) Weitere 10 g Transferrin, die im Gleichgewicht mit dem Plasma-Transferrin stehen, kommen in der extracellulären Flüssigkeit vor; sie enthalten ebenfalls 35 mg gebundenes Eisen (10).

Gesamteisenbedarf des Körpers

Die Eisenausscheidung im Harn beträgt ungefähr 0,5 mg pro Tag und ist nur bei Patienten mit Hämaturie, Hämoglobinurie oder Hämoxidinurie wesentlich erhöht. Weiter 0,5–0,7 mg gehen pro Tag durch die Galle und durch Zellschilferungen von Haut und Schleimhaut verloren (6, 24). Der tägliche Eisenbedarf eines normalen männlichen Erwachsenen beträgt deshalb 1,2 mg, vorausgesetzt, daß kein Blutverlust besteht. Unter anderen physiologischen Bedingungen kann sich der tägliche Eisenbedarf stark erhöhen. So beträgt der zusätzliche Eisenbedarf während der Zeit des größten Wachstums in der Kindheit und in der Pubertät etwa 1 mg pro Tag. Auch zum Ausgleich des Eisenverlustes bei einer durchschnittlichen Menstruation von 50 cm³ Blut wird 1 mg Eisen pro Tag benötigt. Während der Schwangerschaft sind zusätzlich täglich 2,7 mg nötig, um den Bedarf des Fetus zu decken und den Blutverlust bei der Geburt auszugleichen (23). Während der Lactation müssen 1,6 mg Eisen pro Tag mehr zugeführt werden. So schwankt der Eisenbedarf des Menschen zwischen 1 mg und 4 mg pro Tag (19) (Tab. 113).

Tabelle 113 Täglicher Eisenbedarf des Menschen

	Täglicher Gesamt- eisen- bedarf in mg	Täglicher Eisenbedarf einzelner Körperfunktionen				
		Aus- scheidung	Normale Perioden- blutung	Schnelles Wachs- tum	Schwan- ger- schaft	Stillzeit
		1,2	1	1	2,7	1,6
Normaler erwachsener Mann	1,2	1,2	—	—	—	—
Erwachsene Frau vor der Menopause	2,2	1,2	1	—	—	—
Erwachsene Frau nach der Menopause	1,2	1,2	—	—	—	—
Kind männlicher Geschlecht	1,2	0,2	—	1	—	—
Jugend während der Pubertät	2,2	1,2	—	1	—	—
Mädchen während der Pubertät	3,2	1,2	1	1	—	—
Normale Schwangerschaft	3,9	1,2	—	—	2,7	—
Stillende Frau ohne Periode	2,8	1,2	—	—	—	1,6
Stillende Frau mit Periode	3,8	1,2	1	—	—	1,6

einem bestimmten Zeitpunkt nur ein kleiner Teil im Kreislauf vorhanden (Folglich ist die „Lebensdauer“ der Erythrocyten im kreisenden Blut, wie sie durch die Ashby-Technik bestimmt wird (oder durch Markierung langsamer Markierung mit isotopem Glycin), im wesentlichen eine Messung für die Lebensdauer der kräftigeren Erythrocyten, welche die erste Woche überleben.) Trotz der raschen Zerstörung der Hälfte aller neugebildeten Erythrocyten zeigte der Patient in Abbildung 203 eine stabile relative Anämie von 10,5 g% Hb. Die Hämolyse und die kompensatorische Erythropoese sind gewöhnlich viel größer, als dies aus der Hämoglobinkonzentration, der faecalen Urobilinogenscheidung oder aus der Lebensdauer der langlebigen Erythrocyten abgeleitet werden kann.

Chronische myeloische Leukämie mit Anämie

Im Zusammenhang mit der Erythropoese in der Milz und einer verminderten Erythropoese im Knochenmark ist die Geschwindigkeit des Plasmaeisensatzes erhöht (Abb 204a, 204b und 204c). Eine Erythropoese in der Milz kann auch vorkommen, wenn die Diagnose einer „myeloischen Metaplasie“ auf Grund klinischer oder hämatologischer Routineuntersuchungen nicht gestellt werden kann. In der Milz wird die Abgabe neugebildeter Erythrocyten durch gleichzeitige Zerstörungsvorgänge etwas überdeckt. Der Grad der Verminderung des Nettoeinbaues in die kreisenden Erythrocyten zeigt das Ausmaß des hämolytischen Prozesses an (Abb 204d). Der Eisen chronischer myeloischer Leukämie aus einer erythroplastischen und erythroclastischen Aktivität zusam-

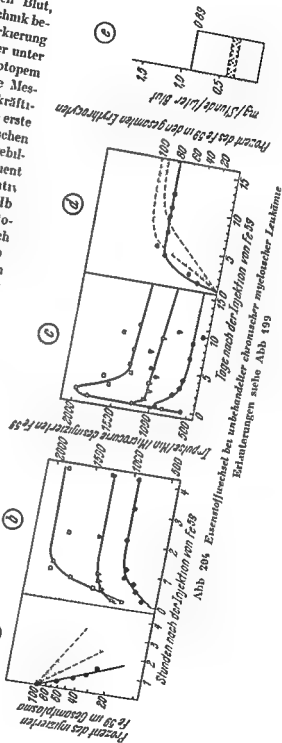
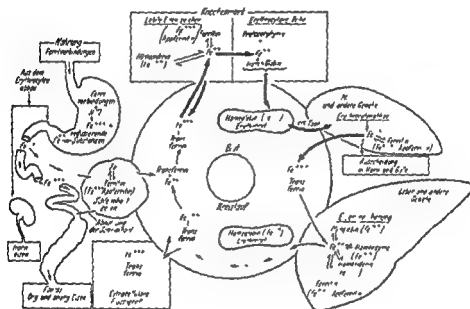


Abb 204 Eisenstoffwechsel bei un-

behandelter chronischer myeloischer Leukämie

Erläuterungen siehe Abb 199

eisengehalt der Zelle zunimmt (Abb. 196). Dieser verhindert die Aufnahme von weiterem Eisen aus dem Darmlumen und erleichtert den Übertritt von Ferroionen aus der Zelle ins Plasma. Der „Schleimhautblock“ kann so als Schutzmechanismus betrachtet werden, der die schädliche Anhäufung überschüssigen Eisens wie sie bei der Hämochromatose vorkommt, verhindert (14). Bei erhöhtem Eisenbedarf kann die Ferritinbildung die Eisenresorption auch vergrößern, deren Geschwindigkeit davon abhängt, wie rasch Ferroisen aus der Schleimhautzelle verschwindet. Die Ferritinbildung der Schleimhaut trägt dazu durch den Einbau von Ferroisen in den Fe^{+++} -Apo ferritin-Komplex bei und kann deshalb als wesentlicher Faktor für die Erhöhung der Eisenresorption angesehen werden.

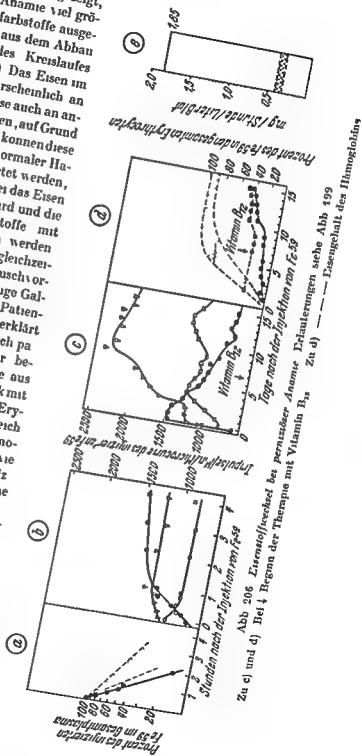


von 115 Tagen werden die Erythrocyten durch die Milz und andere Gewebe aus dem Kreislauf entfernt. Das abgespaltene Porphyrin wird als Bilirubin in der Galle ausgeschieden, während nahezu das gesamte Eisen ins Plasma zurückkehrt und an Transferrin gebunden wird. Ungefähr zwei Prozent des beim Erythrocytenabbau beteiligten Eisens werden in Harn und Galle ausgeschieden. Die Austauschvorgänge des Plasmas Eisens mit dem Transferrin der extracellulären Flüssigkeit, mit der Eisenresorption, mit der Eisenspeicherung sowie mit dem Auf- und Abbau von Myoglobin und Hämoxenymen betreffen nur ungefähr 10% des gesamten Plasmaeisensatzes.

Eisen hauptsächlich in der Leber abgelagert wird (Abb 206c und 206d) LONDON und WEST haben gezeigt, daß bei perniziöser Anämie viel größere Mengen Gallenfarbstoffe ausgeschieden werden, als aus dem Abbau der Erythrocyten des Kreislaufes stammen können (28) Das Eisen im Knochenmark ist wahrscheinlich an Häm und möglicherweise auch an andere Porphyrine gebunden, auf Grund des Vitamin B₁₂-Mangels können diese Verbindungen nicht zu normaler Hämoglobinsynthese verwertet werden, sie werden gespalten, wobei das Eisen in der Leber abgelagert wird und die entstehenden Gallenfarbstoffe mit den Faeces ausgeschieden werden. Damit konnten sowohl die gleichzeitig beobachteten Eisenaustauschvorgänge als auch die überschüssige Gallenfarbstoffausscheidung bei Patienten mit perniziöser Anämie erklärt werden. Ungefähr drei Tage nach parenteraler Vitamin B₁₂-Zufuhr beginnt eine schnelle Eisenabgabe aus der Leber und dem Knochenmark mit einem Nettoeisenabbau in die Erythrocyten (Abb 206c, 206d) Obgleich an dieser Anämie eine leichte hämolytische Komponente beteiligt ist, wie eine niedrige erythroclastische Milzkurve zeigt, ist die primäre Ursache der Anämie die Hemmung der Hämoglobinsbildung in den Erythrocyten infolge Vitamin B₁₂ Mangels.

Aplastische Anämie

Die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist niedrig. Das Plasmaeisen, das in die extracelluläre Flüssigkeit übertritt, macht einen merklichen Anteil der gesamten umgesetzten Eisenmenge aus, annähernd 14% im Fall der Abbildung 207a. Die Leber ist der einzige wesentliche Ort der Eisenaufnahme. Die Eisenaufnahme geht dort langsam vor sich und erreicht ihren Höhepunkt in etwa



eisenspiegel mit niedriger Gesamteisenbindungsfähigkeit und einem hohen Sättigungsgrad verbunden (Abb 197). Diese Feststellungen zeigen daß die Konzentration des Transferrins im Blutplasma (Gesamteisenbindungsfähigkeit) von der Konzentration des Plasmaeisens abhängig ist und zwar so daß Erniedrigung des Eisens zu Transferrinbildung führt. Eine bemerkenswerte Ausnahme von dieser Beziehung findet man bei Patienten mit Infekten oder Neoplasmen bei denen die Konzentration des Plasmaeisens und die Gesamteisenbindungsfähigkeit vermindert sind. Auch der Sättigungsgrad ist bei diesen Krankheiten gewöhnlich vermindert, aber nicht so stark wie bei Eisenmangelkrankheiten (2, 26). Möglicherweise hemmen Infekte und Neoplasmen irgendwie die Bildung von Transferrin in der Leber trotz niedriger Plasmaeisenkonzentration.

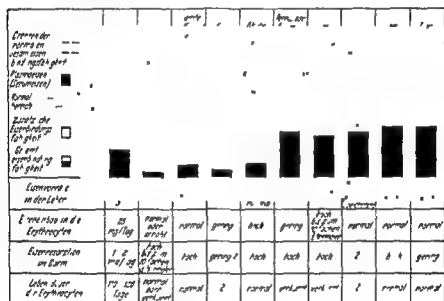


Abb 197. Normaler und pathologischer Eisenstoffwechsel des Menschen

Verhalten des Eisens im Körper

Normale Verhältnisse

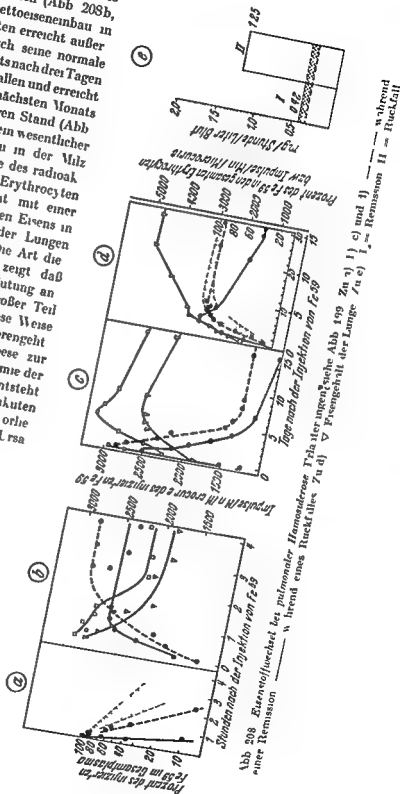
Das gesamte Plasmaeisen eines 70 kg schweren normalen Menschen beträgt etwa 3 g. Bei der gleichen Person bleibt das Gesamtplasmaeisen von Tag zu Tag annähernd konstant, wenn man von den tageszeitlichen Schwankungen und den geringen Anstiegen nach Mahlzeiten abieht. Von Knochenmark werden täglich etwa 25 mg Eisen für die Hämozytogenese in den reifen Erythroblasten gebildet. In einer Zeitspanne von 24 Stunden muß deshalb eine Eisenmenge, die mehr als das Schicksal des gesamten Plasmaeisens beträgt und aus dem Erythrocytenabbau stammt, in das Plasma aufgenommen werden (Abb 198). Der Plasmaeisenumsatz wird weiter erhöht durch Eisen, welches von der Darmschleimhaut und den Eisendepots kommt und wieder in die Eisendepots zurückkehrt (Abb 199). Dieser einleitend nach

208a, 208d) Die Eisenaufnahme und abgabe des Knochenmarkes und hyperkinetisch (Abb 208b, 208c) Der Nettoeisenabbau in die Erythrocyten erreicht außer gewöhnlich rasch seine normale Höhe, aber bereits nach drei Tagen beginnt er abzufallen und erreicht im Verlauf des nächsten Monats einen sehr niedrigen Stand (Abb 208d) Es findet kein wesentlicher Erythrocytenabbau in der Milz statt Die Abnahme des radioaktiven Eisens in den Erythrocyten des Kreislaufes geht mit einer Zunahme radioaktiven Eisens in den Oberlappen beider Lungen einher (Abb 208d) Die Art der Eisenverschiebung zeigt daß die intrapulmonale Blutung andauert und daß ein großer Teil des Eisens das auf diese Weise für den Kreislauf verlorengeht nicht für die Erythropoese zur Verfügung steht Die Anämie der Hemosiderose der Lunge entsteht also durch Eisenmangel akuten Blutverlust oder wie im vorliegenden Fall durch beide Ursachen

Klinik des Eisenstoffwechsels

Eisenmangel

Mehr als 95% der Eisenmangel anämien die nicht bei Schwangerschaft oder im Wachstumsalter auftreten, beruhen auf einer Blutung Selbst im Kindesalter ist der okkultegastrointestinale Blutverlust häufig die Ursache einer Eisenmangelanämie (20) Eine wesentlich verminderte Eisenserorptionsfähigkeit ist äußerst selten Folglich muß eine nicht zu erklärende Eisenmangelanämie



Hamochromatose

Die parenterale Eisentherapie ist der Eisenzufuhr durch Transfusion vorzuziehen, da 500 cm³ Blut nur 0,25 g Eisen enthalten und außerdem die Komplikationen der Transfusionstherapie, Antikörperbildung (Sensibilisierung), Transfusionsreaktion und Serumhepatitis vermieden werden. Parenterale Eisentherapie sollte nur selten und nur bei eindeutiger Indikation angewandt werden.

Eisenüberschuß

Die Anhäufung eines Eisenüberschusses im Körper beruht auf zu großer Eisenaufnahme, entweder durch Resorption oder parenteral, ohne kompensatorische Ausscheidung. Diese Ausscheidung kann nur durch Blutverlust geschehen, da eine wesentliche Zunahme der Ausscheidung durch Harn, Galle und Desquamation der Darmschleimhaut beim Menschen nicht stattfindet. Hemosiderose ist das Anfangsstadium übermäßiger Eisenaufnahme, wobei der Eisengehalt des ganzen Körpers oder auch nur einzelner Organe erhöht sein kann. Der histologische Nachweis geschieht durch die Anwesenheit oder Vermehrung der Hemosideringranula in den entsprechenden Geweben. Hamochromatose ist das nächste Stadium vermehrter Eisenaufnahme und tritt ein, wenn Funktion oder Form der Gewebe sich ändern. Die häufigsten und schwersten Folgen der Hamochromatose sind Lebercirrhose und -versagen, Pancreasfibrose mit Diabetes und Hemosiderose des Myocards mit Herzdekomensation.

In gewissen Fällen von Hamochromatose ist es bereits bekannt, wie es zur Eisenaufnahme kommt. Diese Fälle können als „exogene Hamochromatose“ oder „sekundäre Hamochromatose“ bezeichnet werden. Sie kommen unter verschiedenartigen Bedingungen vor.

Übermäßige parenterale Eisenzufuhr bei Anämiepatienten ist eine offensichtliche und vermeidbare Möglichkeit eine Hemosiderose oder Hamochromatose zu erzeugen. Bei chronischen Anämien, welche die Folge gestörter Erythropoese sind, führt eine fortwährend angewandte Transfusionstherapie zu Anhäufung von Eisen aus abgebauten Erythrocyten.

Bei Patienten mit chronischer Anämie, die auf orale Eisenzufuhr nicht mit einer Besserung des roten Blutbildes ansprechen, kann jahrelang fortgesetzte Eisenzufuhr schädlich sein. Bei diesen Patienten handelt es sich vermutlich nicht um Eisenmangelzustände, trotzdem ist die Eisenresorption infolge der Anämie wahrscheinlich vermehrt (S. 840), wodurch die Anhäufung großer Eisenmengen erleichtert wird. Auch bei Patienten mit chronischer Anämie, die bei Therapiebeginn bereits normale oder vergrößerte Körpereisenspeicher haben (18), ist Eisentherapie unnötig und kann schädlich sein.

Bei afrikanischen Eingeborenen ist in manchen Gegenden Hemosiderose und Hamochromatose häufig. Diese Neger verwenden eiserne Kochgeschirre, in denen sie ihre phosphatarme und sauer gegorene Nahrung bereiten. Hier wirkt die Kombination großer Eisenmengen mit niedrigem Phosphatgehalt der Nahrung resorptionsvermehrend. Möglicherweise spielt auch die Pellagra, an welcher viele dieser Eingeborenen leiden, eine zusätzliche Rolle (9, 25).

Von „endogener Hamochromatose“ oder „primärer Hamochromatose“ spricht man, wenn keine Ursachen für vermehrte Eisenaufnahme gefunden werden. Die wahrscheinlichste Erklärung für die endogene Form ist die fehlerhafte Regulierung der Eisenresorption, die zu zu hoher Eisenaufnahme aus der Nahrung führt. Wenn diese vermehrte Resorption die normale nur wenig überschreitet, können viele Jahre bis zur Entwicklung klinischer Zeichen der Krankheit vergehen.

Hereditäre Sphärocytose (Idiopathischer hämolytischer Ikterus)

Die vergrößerte Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist bei der sehr hämolytischen Anämie der schnellen Eisenauflagerung im Knochenmark zuzuschreiben (Abb 203a) Eine hyperkinetische Eisenaufnahme und abgabe durch das Knochenmark zeigen die Abbildungen 203b und 203c Sobald das Knochenmark Eisen in die Erythrocyten des Kreislaufes entläßt, haßt sich eine große Eisenmenge in der Milz an (Abb 203c) Der Anstieg der Impulzzahl beruht auf dem Zerfall und dem Abbau der Erythrocyten in der Milz, da er wesentlich größer ist, als dies durch die Radioaktivität der Erythrocyten die durch die Milzkreisen, erklärt werden kann Die verzögerte, aber abnorm starke Eisenaufnahme durch die Milz, welche erst auftritt, wenn die Erythrocyten des Kreislaufs markiert sind, wird als *erythroclastische Milzkurve* bezeichnet Der niedrige Nettoeisenanbau von nur 50% des radioaktiven Eisens in die kreisenden Erythrocyten ist eine Folge der Zerstörung neugebildeter Erythrocyten Die normale Eisenaufnahme und abgabe durch das Knochenmark der abgeschnittene Zug der Kurve des Nettoeisenbaues von ^{59}Fe in die Erythrocyten und die starke Zerstörung von Erythrocyten in der Milz lassen einen normalen Gesamteinbau von Plasmaeisen in die kreisenden Erythrocyten vermuten (80–100%) (In ungefähr 50% aller Erythrocyten werden jedoch innerhalb der ersten Woche nach ihrem Auftreten im Kreislauf zerstört wodurch ein verminderter Einbau der entsprechenden Kurve vorgetauscht wird (des halb die Bezeichnung „niedriger Nettoeisenanbau“) Von der großen Menge kurzlebiger Erythrocyten ist zu

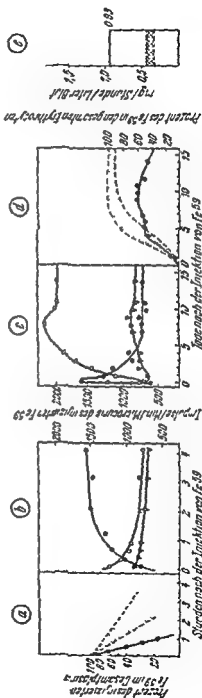


Abb 203 Eisenstoffwechsel bei hereditärer Sphärocytose (hämolytischem Ikterus) Erläuterungen siehe Abb 199

Rückblick

Der Eisenstoffwechsel der Tiere steht in enger Beziehung zu den oxydativen Vorgängen. Beim Menschen wird das meiste Eisen für die Hämoglobinsynthese und damit für den Sauerstofftransport verbraucht, während die allen Lebensformen gemeinsamen intracellulären oxydativen Fermente nur einen kleinen Teil des Eisens benutzen. Da das gesamte Hämoglobin innerhalb 115 Tagen zerstört und neu gebildet wird, beherrschen Bildung und Abbau der Erythrocyten den Eisenstoffwechsel. Der erhöhte Eisenbedarf bei Wachstum, Menstruation, Schwangerschaft und Stillzeit wird durch Blutverlust oder die Zunahme des Hämoglobingehaltes des Körpers außer bei Blutverlust, der Eisengehalt des Körpers durch die Resorption (oder Injektion) bestimmt wird. Die Abnahme des Eisens und die zusätzliche (latente) Eisen vermehrte Resorption. Der Spiegel des Eisens und die zusätzliche Blutungen führen bei bindungsfähigkeit des Plasmas sowie die Eisenaustauschvorgänge, werden mit wenigen Ausnahmen, von Erythropoese, Erythrocytenabbau und Blutverlust bei herrscht und durch ihr ineinandergreifen geregelt. Auch wenn die zur Verarmung des Körpers an Eisen und zu Eisenmangelanämie. Auch wenn die orale Behandlung dieser Krankheit erfolgreich ist, darf die Feststellung von Art und Ort der Blutung nicht unterlassen werden. Intravenös verabreichte Eisenpräparate sind zwar hochwirksam, sollten jedoch nur bei besonderer Indikation angewandt werden. Bei Anämien, die nicht durch Eisenmangel entstanden sind, ist die Zufuhr von Eisen zwecklos und bei langer Dauer sogar schädlich.

Eine Ausnahme von der Beherrschung des Eisenstoffwechsels durch die Erythrocyten ist die endogene Hamochromatose, bei der aus unbekannten Gründen die intestinale Resorption größer als normal ist. Aber selbst bei dieser Krankheit ist der Erythrocyt ein wichtiger Faktor, nämlich in der Therapie. Wöchentliche Aderlässe über einen Zeitraum von Jahren haben gute Aussicht auf rasche symptomatische Besserung und Stillstand der sonst progressiven Krankheit.

Literaturverzeichnis

Einzeldarstellungen

- 1 CAPPELL, S F, HUTCHISON, H E, HENDRY, E B und CONWAY, H. A new carbohydrate iron haematinic for intramuscular use. Brit Med J 1999 (1952) 1255 — 2 CARTWRIGHT, G E, und WITTROBE, M M. The anemia of infection. Studies of the iron binding capacity of serum. J Clin Invest 28 (1949) 86 — 3 CARTWRIGHT, G E, HUGULEY, C V, ASHENBACHER, H, FAY, J, und WITTROBE, M M. Studies on free erythrocyte protoporphyrin, plasma iron, and plasma copper in normal and anemic subjects. Blood 3 (1948), 501 — 4 CHOLOS, R B, ROSS, J R, APR, L, HALKETT, J und POLLYCOVE, M. The absorption of food iron and inorganic iron by normal iron deficient, and hemochromatotic subjects. Clin Res Proc 2 (1955), 53. J Clin Invest 36 (1957), im Druck — 5 CROSS, W H. The metabolism of hemoglobin and bile pigment in hemolytic disease. Amer J Med 18 (1955), 112 — 6 DUBACH, R, MOORE, C V und CALLENDER, S T. Studies in iron transportation and metabolism. IX. The excretion of iron as measured by the isotope technique. J Laborat Clin Med 45 (1955), 599 — 7 DUBACH, R, CALLENDER, S T und MOORE, C V. Absorption of radioactive iron in patients with fever and anemias of

men. Die Anämie ist wahrscheinlich die Folge von Hämolyse und unvollständiger kompensatorischer Erythropoese.

Chronische lymphatische Leukämie mit Anämie

Die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist im Zusammenhang mit einer hyperkinetischen Eisenbewegung im Knochenmark vergrößert (Abb. 205a, 205b und 205c). Die Erythropoese im Mark ist charakteristisch erhöht, obwohl morphologisch das Knochenmark hauptsächlich aus Lymphocyten bestehen kann. Der Eisenumsatz in der Milz ist ausschließlich erythroblastisch und zeigt, daß die Anämie hämolytischen Ursprungs ist (Abb. 205d). Der Nettoeinbau von Eisen in die Erythrocyten ist entsprechend niedrig. Im vorliegenden Fall tritt im Anschluß an den Gipfel der erythroblastischen Milzkurve eine sekundäre Eisenaufnahme und Abgabe durch das Knochenmark auf, wobei Eisen in den kreisenden Erythrocyten erscheint (Abb. 205c, 205d). Im Gegensatz zur Anämie bei chronischer myelischer Leukämie, liegt bei chronischer lymphatischer Leukämie keine extramedulläre Erythropoese in der Milz vor. In den Spätstadien nimmt die Erythropoese ab und damit der Eisenaustausch zwischen Plasma und Depot zu.

Perniziöse Anämie

Die Geschwindigkeit des Plasmaeisenumsatzes ist hoch (Abb. 206a). Das Knochenmark ist der einzige wichtige Ort, an dem Eisen angehäuft wird, und die Aufnahme ist hyperkinetisch (Abb. 206b). Die Eisenaufgabe aus dem Knochenmark ist jedoch stark verlangsamt und mit einem sehr niedrigen Nettoeisenbau in die Erythrocyten verbunden, da das

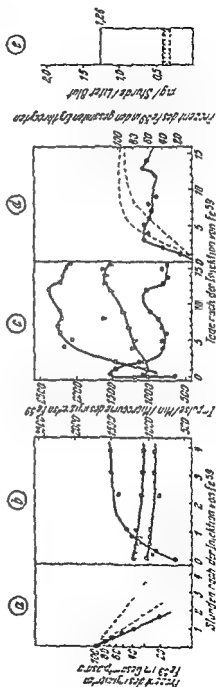


Abb. 205. Eisenstoffwechsel bei chronischer lymphatischer Leukämie. 1. Exkretion von $Fe-59$ im Urin. 2. 3. 4. 5. Prozent des $Fe-59$ in den Erythrocyten.

sechs Tagen (Abb. 207b, 207c) Das Fehlen jeglichen Nettoeisenbaues in die Erythrocyten des Kreislaufes (Abb. 207d) und das Fehlen der Eisenaufnahme und -abgabe durch das Knochenmark (Abb. 207b, 207c) stimmen gut mit dem Fehlen von Zellen der roten Reihe überein, die bei morphologischen Knochenmarksuntersuchungen festgestellt wird. Da keine Erythropoese statt findet, wird das Eisen aus dem Plasma nur in den Depots (in der Leber und an anderen Geweben) abgelagert. Diese Eisenspeicherungen nehmen mit der Zahl der Transfusionen zu und es kommt zu der fortschreitenden Transfusionshämolyse bei aplastischer und hypoplastischer Anämie.

Hämorrhagie der Lunge

Bei dieser Krankheit treten Lungenblutungen mit Ablagerungen großer Hämorrhagien in den Alveolarsepten auf. Abbildung 208a zeigt daß in einer Erholungsperiode vor einer Blutung der Plasmareisumsatz normal und der Anteil des ausgetauschten Gesamtplasmareisums erhöht ist. Dies ist für eine geringgradige Eisenmangelanämie charakteristisch, ebenso die hyperkinetische Eisenaufnahme und -abgabe im Knochenmark mit normalem Nettoeisenbau in die Erythrocyten. Im Anschluß an das Einsetzen einer andauernden intrapulmonalen Blutung (fünf Monate später) findet eine zusätzliche charakteristische Reaktion auf die akute Blutung statt: Es tritt ein Abfall des Serumreisums und eine stark vermehrte Eisenaufnahme aus dem Plasma durch das Knochenmark ein (Abb.

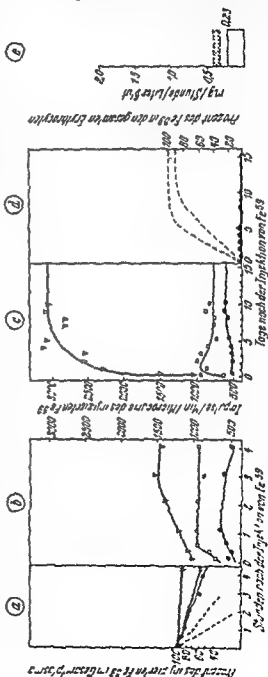


Abb. 208. Eisensstoffwechsel bei erythrocytärer, splastischer Hämorrhagie. a) Abgabe von Fe^{59} an die extracelluläre Flüssigkeit. b) Abgabe von Fe^{59} an die Erythrocyten. c) Aufnahme von Fe^{59} in die Erythrocyten. d) Nettoeisenbau in die Erythrocyten. e) Nettoeisenbau aus dem Plasma durch das Knochenmark.

als eindeutiges Zeichen eines Blutverlustes betrachtet werden und erfordert die Klärung von Ort und Art der blutenden Läsion. Dies ist gelegentlich schwer. Die wie immer harte Erhebung einer sorgfältigen Anamnese, mehrfache allgemeine Untersuchungen und im Verlauf von Monaten und Jahren immer erneut durchgeführte Untersuchungen des Stuhles und des Magendarmkanals können dazu nötig sein. Die Bedeutung dieser Suche nach Art und Ort der blutenden Läsion kann nicht genug betont werden.

Die Diagnose eines Eisenmangels kann gewöhnlich auf Grund der charakteristischen Hypochromie und einer Microcytose der Erythrocyten gestellt werden. Gleichzeitig findet man Anisocytose, Poikilocytose und Veränderungen des mittleren Zellvolumens, des Hämoglobingehalts der Zelle und der Hämoglobinkonzentration im Blut, welche der Schwere der Anämie entsprechen. Im Knochenmark werden kleine Normoblasten gefunden, in denen die Hämoglobineinlagerung nicht mit der Kernverdichtung Schritt hält. Dies zeigen die kleinen dicht geklümperten Kerne, die nur von spärlichem blaugrauem Cytoplasma umgeben sind. Auch die Zunahme dieser Zellen entspricht ungefähr dem Schweregrad der Anämie. Die Knochenmarkveränderungen bestätigen zwar die Diagnose, werden aber selten dafür gebraucht. Gelegentlich sind in leichten oder atypischen Fällen die Bestimmungen von Plasmaeisen und Gesamt-eisenbindungsfähigkeit diagnostisch wichtig (Abb. 197).

Die Therapie der Eisenmangelanämie geschieht am zweckmäßigsten und meist mit Erfolg durch die Darreichung von 0,1 g elementaren Eisens in der Form von 0,3 g Ferrosulfat oder Ferroglucose drei bis viermal täglich oral. Es ist dies die einzige Anämie, bei der diese Behandlung wirkt. Wahrscheinlich erfolgt eine bessere Eisenaufnahme, wenn Eisenverlustungen mit sauren Fruchtsäften oder Ascorbinsäure ein oder zwei Stunden vor den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen gegeben werden. Wenn dadurch der Magendarmkanal gereizt wird, muß die Zahl der Darreichungen, oder die Dosis bis zur Toleranzgrenze reduziert werden. Die orale Eisengabe muß bis zu sechs Monaten nach der Beseitigung der Anämie fortgesetzt werden, um die Eisenspeicher wieder aufzufüllen. Die intravenöse (oder intramuskuläre) Anwendung von Zucker-Eisen-Verbindungen (an Zucker gebundenes kolloidales Eisenhydroxyd) von Eisenlecithin oder von Eisen-Dextran-Verbindungen ermöglichen eine relativ untoxische Aufnahme von 0,1 g—0,25 g elementaren Eisens täglich, das quantitativ für die Hämoglobinsynthese ausgenützt wird (11, 11, 34). Die parenterale Eisenherapie ist angezeigt bei Patienten mit Krankheiten des Magen-Darmkanals, die oral gegebenes Eisen nicht vertragen, und in den seltenen Fällen, in denen ein eindeutiger Eisenmangel durch fortgesetzte sorgfältig überwachte orale Eisengabe nicht behoben werden konnte. Die maximal parenteral angewandte Eisendosis darf nicht größer sein als diejenige, die notwendig ist, um das Hämoglobin zu normalisieren. Dazu kommt 1 g für die Füllung der Eisendepots. Es muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß nicht mehr Eisen parenteral zugeführt wird, als dieser Menge entspricht. Die Eisendosis in Gramm, die zur Normalisierung des Hämoglobins nötig ist, ist gleich dem geschätzten Blutvolumen in Litern (7% des Körpergewichtes in kg) $0,03 \times$ Hämoglobin fehlt in $g\%$ (normale Hämoglobinkonzentration minus Hämoglobinkonzentration zu Beginn der Anämiebehandlung). So würde für einen 70 kg schweren Mann mit einer Anämie von $1 g\%$ Hämoglobin die Gesamtdosis intravenös im gegebenen Eisens $(0,07 \times 70) \times 0,03 \times (15-5) + 1,0 = 1,9 \times 0,03 \times 11 + 1,0 = 1,5 + 1,0 = 2,5$ g Eisen betragen. Wenn die oben angegebene Tagesdosis nicht über schritten wird, treten nur selten und dann nur leichte toxische Erscheinungen auf.

Große des Calciumumsatzes

von 0,1 mg Calcium/cm³ Serum sich während dieser Zeit nicht ändert nimmt die Calciummenge im Blutserum im Jahr im Mittel um 15 mg zu (auf 3000 cm³ zu je 0,1 mg beim Erwachsenen) Das Verhältnis dieser beiden Zunahmen beträgt 52.000/15 = 3500 Das bedeutet z. B. auch, daß selbst noch während des zwanzigsten Lebensjahres die Hälfte der gesamten Calciummenge im Plasma täglich im Knochensystem deponiert werden muß um die Gesamtciummenge des Skeletts akkumulieren zu können Von einer ähnlichen Größenordnung ist der Calciumumsatz im späteren Leben wie aus Tierversuchen hervorgeht (Mader und Gondoroff (3))

Die Größe der Calciumresorption ist abhängig von dem Calciumgehalt der zugeführten Nahrungsmittel und von den besonderen Resorptionsbedingungen im Magendarmkanal Die Resorption wird nur bedingt von der Zustandsform des Calciums in den Nahrungsmitteln und der Zusammensetzung gleichzeitig verabreichter, anderer Nahrungsmittel bestimmt Der Erwachsene nimmt täglich etwa 500—800 mg Calcium mit der Nahrung auf das vorwiegend an Eiweiß und organische Säureradikale gebunden ist die anorganischen Calciumsalze $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaCO_3 und $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ sind in der Nahrung nur in sehr geringen Mengen enthalten Der Calciumgehalt der verschiedenen Lebensmittel zeigt sehr große Unterschiede, wie die folgende Übersicht erkennen läßt (Tab 114)

Tabelle 114. Calciumgehalt verschiedener Nahrungsmittel Angabe in mg% des Frischgewichtes

Nahrungsmittel	Calciumgehalt	Nahrungsmittel	Calciumgehalt
Schweizer Käse	1400	Karotten	40—55
getrocknete Feigen	160—280	Weißkohl	45—50
Eierweiß	30	Apfelsinen	35—55
Blumenkohl	30—120	Erdbeeren	30—40
Kuhmilch	100	Zitronen	36—130
		Frauenmilch	34

Calciumresorption

Die Resorption des Calciums im Darm wird im wesentlichen durch drei Faktoren bestimmt

- Durch den Grad der Ionisation des Calciumsalzes
- Durch die Wasserstoffionenkonzentration im Dünndarm
- Durch die Vitamin D Konzentration (im Darm?)

Da sich die Wirkung dieser drei Faktoren überschneiden kann sind die Einzelheiten der Calciumresorption schwer überschaubar Es können die Bedingungen der Calciumresorption dargestellt ihre Verwirklichung unter bestimmten Umständen untersucht oder als sehr wahrscheinlich angenommen werden aber im Einzelfall lassen sich die Vorgänge der Calciumresorption in den einzelnen Darmabschnitten nicht ohne weiteres übersehen

Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Calciumresorption ergibt sich daraus daß unter dem Einfluß der Magensäure der größte Teil der Calciumsalze und die Calcium-Eiweißverbindungen in das gut lösliche CaCl_2 übergeführt werden

Die endogene Hämochromatose ist eine seltene Krankheit mit einer gewissen familiären Disposition. Sie tritt gewöhnlich zwischen 45 und 50 Jahren auf bei Männern zwanzigmal häufiger als bei Frauen (30). Vor dem 20. Lebensjahr wird sie nicht beobachtet. Die einzigen regelmäßig vorkommenden pathologischen Veränderungen sind ein vermehrtes Gesamtkörpereisen von 25–50 g mit weitverbreiteten großen Hämosiderinablagerungen sowie eine portale Lebercirrhose. Klinisch sind Schwäche und leichte Frailität frühe und fortschreitende Symptome bei fast allen Patienten mit Hämochromatose. Eine Pigmentierung der Haut insbesondere des Gesichtes, der Unterarme und Schienbeine die bronzefarben oder schieferfarben aussehen kann ist ein Frühsymptom, das in über 80% der Fälle auftritt. Die Pigmentation beruht auf vermehrter Melaninablagerung in den basalen Zellen der Haut, die man durch eine deutlich verringerte Zahl oberflächlicher Epidermiszellen sieht. Die Leber ist vergrößert und gewöhnlich hart. Röntgenologisch kann man gelegentlich eine zweite Zwerchfelllinie nachweisen, die dadurch entsteht, daß sich unter der diaphragmatischen Oberfläche der Leber Eisen ablagert. Diabetes mellitus tritt in wenigstens 30% der Fälle auf und ist gewöhnlich eine späte Manifestation der Krankheit. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus wurde früher höher geschätzt, so daß vor zehn oder zwanzig Jahren dem Vorliegen eines Diabetes größere diagnostische Bedeutung beigemessen wurde. Bei den meisten Patienten ist die Körperbehaarung und der Bartwuchs während des ganzen Lebens spärlich. Verminderte Nebennierenrindenfunktion, Hypogonadismus und Lebercarcinom sind nicht seltene Komplikationen der Hämochromatose. Krankheiten die leicht mit Hämochromatose verwechselt werden, sind die Addison'sche Krankheit und der Panhypopituitarismus. Die Diagnose kann geführt werden durch den Nachweis eines hohen Plasmaeisens ohne zusätzliche Plasmasäurebindungs-fähigkeit durch eine Probeexzision aus der Haut, die Hämosiderin in der Propria der Schweißdrüsen und in den tieferen Lagen der Malpighischen Schicht zeigt und durch Leberpunktion, die massive Hämosiderinanhäufungen und beträchtliche periportale Fibrose ergibt.

Die wirksamste Methode Eisen aus dem Körper zu entfernen ist die Blutentnahme. Durch einen wöchentlichen Aderlaß von 500 cm³ Blut, das pro 100 cm³ 12 g Hämoglobin enthält, entfernt man im Jahr 10 g Eisen. Die Therapie durch fortgesetzte Aderlässe, bei der man darauf achtet, daß die Hämoglobinkonzentration nicht unter 11% sinkt, ist häufig in der Lage, das Fortschreiten der endogenen Hämochromatose aufzuhalten und dem Patienten nach zwei oder drei Monaten das Gefühl zurückkehren der Kraft und Energie zu geben. Unglücklicherweise kann diese Therapie bei der Behandlung der meisten Fälle exogener Hämochromatose nicht eingeschlagen werden, da ihre hartnäckige Anämie häufige Aderlässe ausschließt. Intravenös angewandte chelatbildende Reagentien haben sich bis jetzt nicht bewährt, da auch mit diesen Drogen nur unzureichende Eisenmengen in Galle und Harn ausgeschieden werden (8). Die Eisenresorption aus der Nahrung kann verringert werden durch Gebrauch organischer chelatbildender Reagentien, einer phosphatreichen Nahrung, möglicherweise auch durch Einschränkung der Ascorbinsäurezufuhr und Zulage oxydierender Substanzen wie Vitamin K. Wahrscheinlich können aber auf diese Weise höchstens 3 mg Eisen pro Tag von der Resorption ausgeschlossen werden (selbst im Fall einer schweren Anämie), während durch einen wöchentlichen Aderlaß bei Patienten mit endogener Hämochromatose leicht 30 mg Eisen pro Tag entfernt werden können.

Beeinflussung der Calciumresorption

Das Calcium wird dann als Calciumoxalat bzw. als phytinsaures Calcium ausgeschieden

Es ist wiederholt beschrieben worden (HOWARD und HOPKINS (6)) daß Calcium um so besser resorbiert wird, je weniger Phosphat im Darminhalt vorhanden ist oder, anders ausgedrückt, je größer der Quotient $\frac{Ca}{P}$ ist. Tatsächlich haben sorgfältige Untersuchungen (ALDRICH und Mitarbeiter (7)) gezeigt, daß eine Vermehrung des Phosphates in der Nahrung die Ausscheidung des Calciums und des Phosphates mit dem Stuhl nur wenig beeinflußt. Eine Verschiebung im Verhältnis $\frac{Ca}{P}$ zuungunsten des Calciums scheint nur dann eine nachteilige Wirkung zu haben wenn gleichzeitig das Vitamin D fehlt (NICOLAYSEN (8)).

Entsteht bei Pankreaskrankheiten ein Lipasemangel und unterbleibt dadurch die für die Resorption der Fette notwendige Spaltung der Fette in Fettsäuren (S 593) so wird das Vitamin D vermindert oder nicht resorbiert. Das hat auch eine Störung der Resorption des Calciums im Dünndarm zur Folge, das sich mit den im Darm vorhandenen Fettsäuren verbindet und als sogenannte „Kalkseife“ im Stuhl erscheint.

Wahrscheinlich spielt aber hier nicht nur der Lipasemangel, sondern auch der Mangel der übrigen Fermente und damit die Ernährungsstörung des Organismus eine Rolle, denn wenn der Aufbau der Matrix gestört ist, dann fehlt auch die Voraussetzung für die Kalkanlagerung d. h. die Apposition der Mineralsubstanz im Knochen. Bei Pankreasfermentmangel besteht deshalb neben der Störung der Calciumresorption wahrscheinlich auch eine gestörte Calciumablagerung in der Matrix (STEVENS und MARINO (10)).

In gleicher Weise bedeutet jede Störung der Gallesecretion eine Verminderung der Calciumresorption, da die Salze der Galle für das Emulgieren der Fette die Aktivierung der Lipase eine wichtige Rolle spielen.

Gleiche Resorptionsstörungen werden bei der Sprue bzw. der Coeliakie der Kindheit beobachtet (S 594).

Eine Verminderung der Calciumresorption soll auch bei Gegenwart von Kalium, Magnesium, Aluminium und Strontium eintreten. Die folgende Abbildung (Abb 209) gibt einen Überblick über die eben dargestellten Verhältnisse.

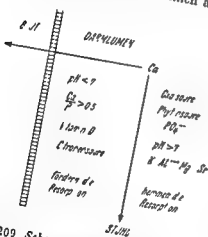


Abb 209 Schematische Darstellung der für die Calciumresorption im Duodenum fördernden und hemmenden Faktoren.

Ausscheidung des Calciums

Es ist verständlich, daß unter den angeführten Bedingungen nur ein Bruchteil des mit der Nahrung zugeführten Calciums resorbiert wird. Diese vorwiegend im Duodenum resorbierte Menge beträgt etwa 20% des gesamten Calciums der Nahrung. Der Rest erscheint wieder im Stuhl, ohne resorbiert zu sein, wird also gar nicht im eigentlichen Sinne, ausgeschieden.

- communication — 11 GOVAT, A D T Anæmia of pregnancy treated with intramuscular iron *Brit Med J* 4593 (1954) 4257 — 12 GRAYICK S Ferritin, its properties and significance for iron metabolism *Chem Rev* 35 (1956) 379 — 13 GRAYICK S Increase of protein apoferritin in gastrointestinal mucosa as direct response to iron feeding *J Biol Chem* 164 (1956) 737 — 14 GRAYICK S Structure and physiologic function of ferritin *Physiol Rev* 31 (1951) 489 — 15 GRAYICK S Iron metabolism *Bull N Y Acad Med* 30 (1954) 81 — 16 HALLGREN B Haemoglobin formation and storage iron in protein deficiency *Acta Soc med Upsal* 69 (1954) 81 — 17 HAMILTON L D GUBLER C J, CARTWRIGHT G E und WINTROBE M W Diurnal variations in the plasma iron level of man *Proc Soc Exper Biol Med* 75 (1950) 65 — 18 HARTON J K und MAYERSON H S Hemoglobin iron as stimulus for production of ferritin by the kidney *Amer J Physiol* 160 (1950) 1 — 19 HEATH, C W und PATER A J Anæmia of iron deficiency *Medicine* 16 (1937) 267 — 20 HOAG M S WALLERSTEIN R O und POLLYCOVE M Occult blood loss in iron deficiency anemia of infancy *Clin Res Proc* 5 (1957) im Druck — 21 HUFF R L ERLINGER P J GARCIA J F ODA J M COCKERELL M C und LAWRENCE J H Ferrokinesics in normal persons and in patients having various erythropoietic disorders *J Clin Invest* 30 (1951) 1512 — 22 HUFF, R J KENNESY T G ALSTIN R E GARCIA J F ROBERTS, B M und LAWRENCE J H Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders *J Clin Invest* 29 (1950) 1041 — 23 HYNES M Iron metabolism *J Clin Path* 1 (1948) 57 — 24 JOSEPHS H W Iron metabolism and that — chem — nam of of new blood on 9746971 415 — 25 LAWRENCE J H HORTON J F *J Exper Med* 90 (1949) 147 — 26 LAURELL C B Studies in the transportation and metabolism of iron in the body *Acta physiol Scand Suppl* 46 (1947) 1 — 27 LAURELL, C B Plasma iron and the transport of iron in the organism *Pharmacol Rev* 4 (1952) 371 — 28 LONDON I M Metabolism of hemoglobin and of bile pigments *Bull N Y Acad Med* 30 (1954) 509 — 29 MAZUR A LITV I und SHORR F Chemical properties of ferritin and their relation to its vasodepressor activity *J Biol Chem* 147 (1950) 473 — 30 MOORE C V The importance of nutritional factors in the pathogenesis of iron deficiency anemia *Amer J Clin Nutr* 3 (1955) 3 — 31 POLLYCOVE M APT L, und ROSS J F Studies of the movement of iron in Vorbereitung — 32 POLLYCOVE M ERLINGER P J SHORR F APT L und ROSS J F Radiosiron determination of human erythrocyte life span distribution *Clin Res Proc* 4 (1956) 79 — 33 POLLYCOVE, M und MORTIMER R The quantitative determination of individual iron kinetics and hemoglobin formation in human subjects *Clin Res Proc* 4 (1956) 51 — 34 POWELL J I Serum iron in health and disease *Quart J Med* 13 (1944) 19 — 35 SNEEDON, J H Hemochromatosis London 1935 — 36 STEWART W B, YELF C L, CLAIRBORNE, H A, SNOWMAN R T und WHIFFLE G H Radiosiron absorption in anemic dogs *J Exper Med* 92 (1950) 37 — 37 TELCE DI G und TELCE T Presenza di ferritina nella placenta umana a termine di gravidanza *Quadr nutr* 11 (1950) 42 — 38 WALLERSTEIN, R O Intramuscular iron for the treatment of iron deficiency anemia in infancy *J Pediatr* 45 (1956) 574

Beeinflussung der Calciumresorption

Das Calcium wird dann als Calciumoxalat bzw. als phytinsaures Calcium ausgeschieden

Es ist wiederholt beschrieben worden (HOWARD und HOPKINS (6)) daß Calcium um so besser resorbiert wird, je weniger Phosphat im Darminhalt vorhanden ist oder anders ausgedrückt je größer der Quotient $\frac{Ca}{P}$ ist. Tatsächlich haben sorgfältige Untersuchungen (ALBRICHT und Mitarbeiter (7)) gezeigt, daß eine Vermehrung des Phosphates in der Nahrung die Ausscheidung des Calciums und des Phosphates mit dem Stuhl nur wenig beeinflußt. Eine Verschiebung im Verhältnis $\frac{Ca}{P}$ zuungunsten des Calciums scheint nur dann eine rachitogene Wirkung zu haben, wenn gleichzeitig das Vitamin D fehlt (NICOLAYSEV (8)).

Entsteht bei Pankreaskrankheiten ein Lipasemangel und unterbleibt dadurch die für die Resorption der Fette notwendige Spaltung der Fette in Fettsäuren (S 593) so wird das Vitamin D vermindert oder nicht resorbiert, das hat auch eine Störung der Resorption des Calciums im Dünndarm zur Folge, das sich mit den im Darm vorhandenen Fettsäuren verbindet und als sogenannte „Kalkseife“ im Stuhl erscheint.

Wahrscheinlich spielt aber hier nicht nur der Lipasemangel, sondern auch der Mangel der übrigen Fermente und damit die Ernährungsstörung des Organismus eine Rolle, denn wenn der Aufbau der Matrix gestört ist, dann fehlt auch die Voraussetzung für die Kalkanlagerung d. h. die Apposition der Mineralsubstanz im Knochen. Bei Pankreasfermentmangel besteht deshalb neben der Störung der Calciumresorption wahrscheinlich auch eine gestörte Calciumablagerung in der Matrix (STROMING und MARINO (10)).

In gleicher Weise bedeutet jede Störung der Gallesecretion eine Verminderung der Calciumresorption, da die Salze der Galle für das Emulgieren der Fette die Aktivierung der Lipase und für die Rolle spielen.

Gleiche Resorptionsstörungen werden bei der Sprue bzw. der Coeliakie der Kinder beobachtet (S 594).

Eine Verminderung der Calciumresorption soll auch bei Gegenwart von Kalium, Magnesium, Aluminium und Strontium eintreten. Die folgende Abbildung (Abb 209) gibt einen Überblick über die eben dargestellten Verhältnisse.

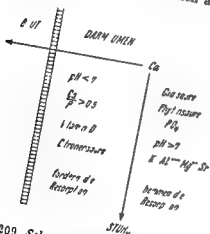


Abb 209 Schematische Darstellung der fördernden und hemmenden Faktoren der Calciumresorption im Duodenum

Ausscheidung des Calciums

Es ist verständlich, daß unter den angeführten Bedingungen nur ein Bruchteil des mit der Nahrung zugeführten Calciums resorbiert wird. Diese vorwiegend im Duodenum resorbierte Menge beträgt etwa 20% des gesamten Calciums der Nahrung. Der Rest erscheint wieder im Stuhl, ohne resorbiert zu sein, wird also gar nicht im eigentlichen Sinne „ausgeschieden“.

Calcium- und Phosphatstoffwechsel

Von

Heinz Hungerland

Blutcalcium

zu überschreiten und täglich etwa 2,0 g zu geben. Bei der Schwangeren ist infolge der Bildung des foetalen Skelettes die Calcumbilanz nur scheinbar positiv. Der Foetus retiniert in den ersten 6 Monaten 3,5 g und bis zum Tage der Geburt etwa 20 g (Howland (14a)).

In den letzten drei Schwangerschaftsmonaten muß die Schwangere also 16,5 g Calcium retinieren besser etwas mehr, da im Beginn des Stillens, auch bei reichlicher Calcium- und Phosphatzufuhr die Calcumbilanz der Mutter deshalb negativ wird, weil dem Säugling monatlich etwa 10 g Calcium mit der Muttermilch zugeführt werden.

Auf Grund dieser Tatsachen sollte einer Schwangeren täglich 15—3,0 g, gegen Ende der Schwangerschaft und während der Stillzeit 2—4 g Calcium mit der Nahrung zugeführt werden.

Verteilung des Calciums im Organismus

Ein Erwachsener mit einem Gewicht von 70 kg enthält etwa 1,2—1,4 kg Calcium d. h. etwa 2% des Körpergewichts werden von Calcium gebildet, das sich fast ausschließlich im Skelett findet, während die in den meisten Geweben und im Blut enthaltene Calciummenge äußerst gering ist.

Die Erythrocyten enthalten nur sehr wenig Calcium (BEST und TAYLOR (3a)) s. daß es genügt die Calcumbestimmung im Serum oder im Plasma durchzuführen. Im Erwachsenenplasma finden sich etwa 9,0—10,5 mg% oder etwa 5 mmol/l (mg/l), beim Kind schwanken die Werte zwischen 9,5—11,5 mg% Werte unter 8,5 mg% beim Erwachsenen und unter 9 mg% beim Kind sollen als Hypocalcämie angesehen werden, umgekehrt sind Werte, die beim Erwachsenen über 11,5 mg% und beim Kind über 12,5 mg% hinausgehen, als Hypercalcämie anzusehen.

Durch Ultrafiltration läßt sich das Calcium des Plasmas in zwei Fraktionen trennen: die etwa gleich viel Calcium enthalten das ultrafiltrable oder diffusible und das nicht ultrafiltrable Calcium.

Der Anteil des ultrafiltrablen Calciums beträgt etwa 45 bis 55% des Gesamtcalciums (SHOHL (25a) KLINKE (18a)). Es handelt sich hier zum größten Teil um Calcium in ionisierter Form, nur ein sehr geringer Anteil ist nicht ionisiert. Bei diesem Teil handelt es sich wahrscheinlich um ein Komplexsalz. Das ionisierte Calcium hat eine wesentliche funktionelle Bedeutung, es wird im

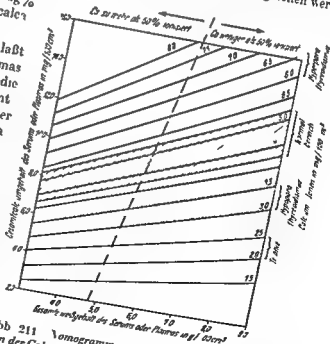


Abb. 211. Nomogramm zur Berechnung der Konzentration der Calciumionen im Serum oder Plasma aus Gesamt- und Gesamtcalciumgehalt (nach McLEAY und HASTINGS (99)).

Der Calcium- und der Phosphatstoffwechsel sind innerhalb des Organismus weitgehend voneinander abhängig. Wenn Änderungen der Menge oder des Zustandes der Phosphate eintreten, so sind diese Änderungen auch immer mit Änderungen der Menge oder des Zustandes des Calciums verknüpft. Eine völlig getrennte Darstellung ist deshalb nicht möglich und der Ablauf der jeweiligen Stoffwechselvorgänge zwingt immer wieder zu vergleichenden Gegenüberstellungen.

Calciumstoffwechsel

Unter den Elektrolyten spielt das Calcium im Organismus eine sehr vielseitige Rolle: es gehört zu jenen Elektrolyten, die das Eiweiß im Sinne MOORE'S „lebendig“ erscheinen lassen (*what puts life into them is the presence of electrolytes*)¹⁾

Das Calcium übt einen wichtigen Einfluß auf die „Permeabilität“ der Zellen, auf die Blutgerinnung und auf den vegetativen Tonus aus. Diese Funktionen spielen sich bei einer vergleichsweise sehr geringen Calciumkonzentration des Blutes ab (etwa 10 mg%). Gleichwohl ist das Calcium das Kation, das in größter Menge im Organismus vorkommt: nämlich im Skelettsystem, in dem über 1 kg Ca enthalten ist. Dem gegenüber finden sich nur etwa 600 g Phosphor, 175 g Kalium und 120 g Natrium im Organismus des Erwachsenen.

Der bei weitem in größter Anteil liegt als $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ bzw. in Form des Carbonat- und Hydroxylapatits im Skelettknochen vor (DALLEMAGNE und BRASSEUR (1), KLEMENT und THOMAS (2)).



Die Schwerlöslichkeit dieser Salze führt indessen nicht dazu, daß das einmal abgelagerte Calciumsalz nicht mehr am Stoffwechsel beteiligt ist. Wenn aus irgend welchen Gründen ein Calcium- oder Phosphatbedarf entsteht, so wird dieses scheinbar so feste Material der $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -Kristalle, das in die Mucopolysaccharide der organischen Grundsubstanz der Knochen abgelagert ist, wieder in Lösung gelöst. Dies geschieht anscheinend durch hormonale Einflüsse (Parathormon) und möglicherweise auch durch eine geringe Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes.

Es ist interessant, die täglich zum wachsenden Organismus umgesetzten Calciummengen zu berechnen. Eine grobe Überschlagsrechnung zeigt den sehr großen Umsatz dieses Mineralstoffs im Organismus.

Unter der Annahme, daß zur Akkumulierung des gesamten Calciumgehaltes von 1000 g 20 Jahre notwendig sind, ergibt sich eine mittlere Calciumzunahme des Skeletts von 525 g pro Jahr. Unter den weiteren (vereinfachten) Annahmen, daß die Blutserummenge proportional mit dem Körpergewicht ansteigt und der „Ca-Spiegel

zu überschreiten und täglich etwa 2,0 g zu geben. Bei der Schwangeren ist infolge der Bildung des foetalen Skelettes die Calciumbilanz nur scheinbar positiv. Der Foetus retiniert in den ersten 6 Monaten 3,5 g und bis zum Tage der Geburt etwa 20 g (Holt und Howland (14a)).

In den letzten drei Schwangerschaftsmonaten muß die Schwangere also 16,5 g Calcium retinieren, besser etwas mehr, da im Beginn des Stillens, auch bei reichlicher Calcium und Phosphatzufuhr die Calciumbilanz der Mutter deshalb negativ wird, weil dem Säugling monatlich etwa 10 g Calcium mit der Muttermilch zugeführt werden.

Auf Grund dieser Tatsachen sollte einer Schwangeren täglich 1,5–3,0 g, gegen Ende der Schwangerschaft und während der Stillzeit 2–4 g Calcium mit der Nahrung zugeführt werden.

Verteilung des Calciums im Organismus

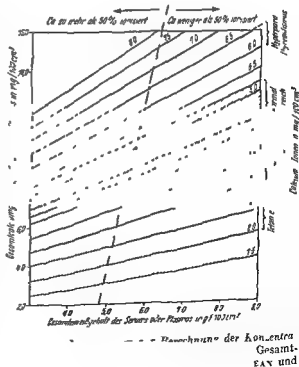
Ein Erwachsener mit einem Gewicht von 70 kg enthält etwa 1,2–1,4 kg Calcium d. h. etwa 2% des Körpergewichts werden von Calcium gebildet, das sich fast ausschließlich im Skelett findet, während die in den meisten Geweben und im Blut enthaltene Calciummenge äußerst gering ist.

Die Erythrocyten enthalten nur sehr wenig Calcium (Best und Taylor (3a)), so

umgekehrt sind Werte, die beim Erwachsenen über 11,5 mg% und beim Kind über 12,5 mg% hinausgehen, als Hypercalcaemie anzusehen.

Durch Ultrafiltration läßt sich das Calcium des Plasmas in zwei Fraktionen trennen, die etwa gleich viel Calcium enthalten: das ultrafiltrable oder diffusible und das nicht ultrafiltrable Calcium.

Der Anteil des ultrafiltrablen Calciums beträgt etwa 45 bis 55% des Gesamtcalciums (Shohl (25a), Klinka (18a)). Es handelt sich hier zum größten Teil um Calcium in ionisierter Form, nur ein sehr geringer Anteil ist nicht ionisiert, bei diesem Teil handelt es sich wahrscheinlich um ein Komplexsalz. Das ionisierte Calcium hat eine wesentliche funktionelle Bedeutung, es wird im



HASTINGS (1921)



oder



Ebenso werden das Calciumphosphat und, weniger gut aber doch in nachweisbarer Menge auch das Calciumoxalat in CaCl_2 umgewandelt und resorbiert. Deshalb hat die ursprüngliche Form in der Calcium mit der Nahrung verfüttert wird zunächst wenig Einfluß auf die Calciumresorption.

(Der Einfluß der Magenacidität auf die Resorption der Calciumsalze läßt sich besonders deutlich aus Untersuchungen erkennen bei denen nach oral n $^{45}\text{CaCO}_3$ Gaben die Serumaktivität zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen wurde. Diese erreicht nach 1—2 Stunden einen Maximalwert der bei normaler Serummenge (3000 cm^3 Serum) und normaler Magenacidität zwischen 1.8—4.2% der zugeführten ^{45}Ca Menge liegt. bei Hyperacidität ist gut das doppelte bei Hypacidität weniger als die Hälfte beträgt (Matzen und Zimmer (1)).

Die Calciumresorption vollzieht sich auch im Darm um so schneller und besser je saurer das Milieu ist. Driher erfolgt die Calciumresorption nahezu ausschließlich im Anfangsteil des Dünndarms vor allem im Duodenum ehe Galle und Pankreassaft den Chymus alkalisch gemacht haben. Das Milieu des Duodenums ist deshalb sauer weil hier die Magensaftzsure noch nicht vollständig von den Basen des Duodenalsaftes neutralisiert ist auch entsteht beim Abbau der Nahrung organische Säuren die eine gewisse Acidität bringen. Praktisch ergibt sich daraus daß die Calciumresorption nur im ersten Teil des Duodenums erfolgt. Nachdem der Chymus alkalisch geworden ist erfolgt keine weitere Calciumresorption. Tatsächlich wird im Gegensatz zu den Natrium- und Kaliumsalzen ein sehr großer Teil der Calciumverbindungen die in den Magendarmkanal gelangen nicht resorbiert außerdem erfolgt eine Secretion von Calciumsalzen in den Dickdarm. Die Calciumsalze die wir im Stuhl finden setzen sich also aus solchen zusammen die überhaupt nicht resorbiert und solchen die in den Dickdarm ausgeschieden werden.

Ein besonders günstigen Einfluß auf die Calciumresorption hat die Citronensäure (Burr und (103)) auf deren antirachitische Wirkung beim Säugling wiederholt hingewiesen wurde. Die beobachtete Wirkung beruht vielleicht auf der Fähigkeit der Citronensäure mit Calcium Komplexe zu bilden. Dabei verliert das Calcium seinen Kationencharakter und kann im alkalischen Milieu als Teil eines komplexen Anions die Darmwand passieren.

Ein Hemmung der Calciumresorption im Dünndarm geschieht durch Oxalsäure und Phytinsäure (Hexaphosphorsäureester des Myo-Inosits). Diese Hemmung spielt unter Umständen eine die Bilanz gefährdende Rolle wenn bei relativ geringer (al) nahrung größere Mengen oxalsäurereichen Gemüses (Rohrharb Spinat Brunnenkresse) oder Getreiden (Weizen Gerste Hafer Mais) aufgenommen wird in deren Hülle Phytinsäure enthält.

Aus diesem Grund sind die sogenannten Vollkornmehle geeignet ein Hindernis für die Calciumresorption zu bilden und in reichlicher Zufuhr im Verdauungstrakt die unlösliche Calciumsalze des Inosithexaphosphorsäure die Phytin entsteht (Burr und Calkins (5)). Myo-Inositol ist in vielen Organen und im Muskel des tierischen und menschlichen Organismus enthalten.

Biologische Wirkung des ionisierten Calciums

Hypocalcamie äußert sich in einer veränderten Aktivität der Skelettmuskulatur es entwickelt sich eine *Tetanie*, im Elektrokardiogramm findet sich als wesentlichste Veränderung eine Verlängerung der QT Strecke, d. h. eine Verlängerung der elektrischen Systole, und die glatte Muskulatur zeigt *Spasmen*, die verschiedene Zustandsbilder herbeiführen können (Ösophagismus, Sphincterspasmus der Blase mit Harnverhaltung, Pupillenstarre und Pupillendifferenzen, Spasmen der Bronchialmuskulatur, „Bronchotetanie“, vasomotorische Störungen, Ödeme, Tachy- und Bradycardie) Die nervösen Erscheinungen, denen wir bei einem Calciummangelzustand begegnen können, verhalten sich so, als ob die Vorgänge im Bereich der Muskelfendplatte der Nerven in dem Sinne gestört sind, daß die Cholinesterase das Acetylcholin infolge Abwesenheit des Calcium nicht zum Zerfall bringt

Die Symptome der *Hypercalcamie* stellen in mehrfacher Beziehung das Gegenteil der eben geschilderten Erscheinungen dar: herabgesetzte Nerven-erregbarkeit, Verkürzung der QT Strecke im Elektrokardiogramm, ausgesprochene Hypotonie der Muskulatur („Schlingenkriecher“) und Muskelschwäche, beides findet sich auch im Bereich der glatten Muskulatur, so daß Obstipation und Appetitlosigkeit die Folgen sein können. Mit Harn und Stuhl wird mehr Calcium ausgeschieden. Wird genügend Calcium mit der Nahrung zugeführt, so kann die Calciumbilanz positiv bleiben.

Phosphatstoffwechsel

Phosphorgehalt der Nahrungsmittel

Nahezu aller Phosphor der Nahrung liegt als Orthophosphat vor, Meta-, Pyro- und Polyphosphate spielen quantitativ daneben keine Rolle, freier Phosphor ist kein normaler Nahrungsbestandteil und sehr giftig, andere Phosphorverbindungen wie *Phosphine* kommen in der Natur ebenfalls nicht vor und sind meist ebenfalls giftig. Auch die üblichen Bestimmungen des „Phosphors“ sind so, daß vorwiegend oder ausschließlich (je nach den Versuchsbedingungen) eine Orthophosphatreaktion eintritt, und so ist eine Betrachtung des „Phosphorstoffwechsels“ eigentlich eine Erörterung des Phosphatstoffwechsels, in welchem das Orthophosphat die vorwiegende Rolle spielt. Nur weil Orthophosphat abhängig vom pH in wechselnden Mengen als

Tabelle 116 Phosphorgehalt verschiedener Nahrungsmittel. Angabe in mg%, des Frischgewichts

Nahrungsmittel	P Gehalt	Nahrungsmittel	P Gehalt
Eigelb	530—580	grüne Erbsen	120—130
Schokolade	400—450	Mais	100—140
Nüsse	350—380	Brot	92—250
weiße Bohnen	330—460	Kartoffeln	50—57
Geflügel, Fleisch	200—250	Reis	44—90
Fische	200—250	Birnen, Pflaumen	20—30
Teigwaren	150—180	Apfel, Bananen	15—28

Im allgemeinen werden vom Erwachsenen etwa 500—1000 mg Calcium pro die mit der Nahrung aufgenommen

Von dem im Duodenum resorbierten Calcium wird ein geringer Teil in das Colon ausgeschieden, etwa 5% der Zufuhr (McCANCE und WIDDOWSON (9))

Im Harn findet man 10—15% des zugeführten Calciums, so daß der Erwachsene durchschnittlich 100 mg Calcium täglich mit dem Harn ausscheidet (REIFENSTEIN und AIBRIGHT (10)) (Abb 210)

Abb 210 Schematische Darstellung der Calciumresorption und -ausscheidung



diffusiblen Calciums abhängig und diese wiederum sowohl eine Funktion des Eiweißgehaltes als auch des pH des Plasmas ist (REIFENSTEIN und AIBRIGHT (10))

Calciumbilanz

Die Calciumbilanz d. h. die Differenz zwischen der zugeführten und der mit dem Stuhl und Harn (und Schweiß) ausgeschiedenen Calciummenge, ist bei Erwachsenen normalerweise gleich Null, d. h. der Calciumstoffwechsel ist im Gleichgewicht

Wird eine calciumfreie Nahrung gegeben, so wird trotzdem mit dem Harn eine gewisse Calciummenge ausgeschieden, die aus den Calciumreserven des Skeletts stammt. Es ist daher möglich, die Mindestmenge Calcium zu bestimmen, die zugeführt werden muß, wenn eine negative Calciumbilanz vermieden werden soll. Für den Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg wurde dieses Minimum mit 300—400 mg Calcium täglich bestimmt (SHERMAN und HANLEY (11))

Dabei wird vorausgesetzt, daß der Quotient $\frac{Ca}{P}$ etwa gleich 0,5 ist, was bei normaler Ernährung der Fall ist.

Beim Kind und später solange das Wachstum anhält, muß die Calciumbilanz notwendig positiv sein, um die Mineralisation des Skeletts zu gewährleisten.

Zwischen dem 3. und 13. Lebensjahr werden täglich etwa 10 mg Calcium/kg Körpergewicht retiniert.

Als minimale Calciumzufuhr wird bis zum 10. Lebensjahr 1,0 g und bis zum 20. Lebensjahr 1,4 g pro die angesehen. Indessen ist es sicher besser, diese Minimaldosen

Aus dem gleichen Grunde wurde Aluminium benutzt, um die Hyperphosphatämie bei hypoparathyreoten Zuständen herabzusetzen

Eine weitere Voraussetzung für die Resorption der Phosphate ist die alkalische Reaktion des Chymus, wahrscheinlich deshalb, weil die Phosphatase im sauren Milieu inaktiv ist. Diese alkalischen Phosphatasen stellen ein Enzymsystem dar, das die verschiedenen organischen Phosphatverbindungen, wie Glucosephosphat, Phosphoproteine und Phosphorlipide spaltet

Ausscheidung des Phosphates

Während nur 10—15% des zugeführten Calciums mit dem Harn ausgeschieden werden, erscheinen von dem zugeführten Phosphor etwa 30% im Harn. Da in der Nahrung im allgemeinen zweimal so viel Phosphor wie Calcium enthalten ist, wird mit dem Harn etwa sechsmal so viel Phosphor wie Calcium ausgeschieden, z. B. scheidet ein Erwachsener, der 1 g Calcium mit der Nahrung aufnimmt, im Harn etwa 100 mg Calcium und etwa 500—600 mg Phosphor aus. Diese Zahlen geben nur ein sehr angenähertes Bild der Verhältnisse, die im einzelnen sehr stark variieren können, da die Rückresorption des Phosphates in den Tubuli der Nieren von zahlreichen metabolischen und hormonalen Faktoren abhängig ist.

Zunächst ist die Phosphatausscheidung weitgehend von der Phosphatzufuhr abhängig. Je geringer die Phosphatzufuhr, um so größer ist die Phosphatrückresorption in den Tubuli und umgekehrt (CRAWFORD und Mitarbeiter (20), FREEMAN und CHANG (21)).

Der Quotient $\frac{\text{rückresorbiertes P}}{\text{filtriertes P}}$ nähert sich dem Wert 1, wenn die Phosphatzufuhr sich dem Wert 0 nähert (Abb. 212).



Abb. 212 Schematische Darstellung der Abhängigkeit des Quotienten

$$\frac{P_r}{P_f} = \frac{\text{rückresorbiertes Phosphat}}{\text{filtriertes Phosphat}} \text{ der Gesamtzufuhr}$$

Indessen ist die Phosphatausscheidung durchaus nicht allein von der Phosphatzufuhr abhängig. Zwischen der Rückresorption gewisser Aminosäuren, wie Glycin und Alanin und der der Glucose einerseits und der Rückresorption der Phosphate andererseits, scheint eine Konkurrenz („competition“) zu bestehen, vielleicht weil für die Rückresorption dieser Moleküle bzw. Elektrolyte nur ein und dieselbe Energiequelle zur Verfügung steht. Wird für die Rückresorption der Aminosäuren und der Glucose ein Mehr an Energie notwendig, so steht für die Rückresorption des Phosphates nicht mehr genügend Energie zur Verfügung.

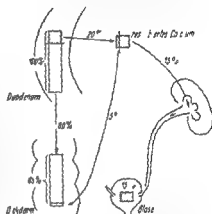
Im allgemeinen werden vom Erwachsenen etwa 500—1000 mg Calcium pro die mit der Nahrung aufgenommen

Von dem im Duodenum resorbierten Calcium wird ein geringer Teil in das Colon ausgeschieden etwa 5% der Zufuhr (McCAVE und WINDSOR (9))

Im Harn findet man 10—15% des zugeführten Calciums so daß der Erwachsene durchschnittlich 100 mg Calcium täglich mit dem Harn ausscheidet (REIFENSTEIN und ALBRIGHT (10)) (Abb 210)

Abb 210 Schematische Darstellung der Calciumresorption und ausscheidung

Von den zugeführten Calciumverbindungen (— 100%) werden im Duodenum etwa 20% resorbiert der Rest (80%) wandert weiter in den Dickdarm in den etwa ein Viertel der resorbierten Menge (5% der ursprünglich zugeführten Calciummenge) ausgeschieden werden Drei Viertel der resorbierten Calciummenge (— 15% der ursprünglich zugeführten Menge) werden durch die Nieren ausgeschieden



Calcium gehört zu den Schweißsubstanzen d. h. wenn weniger als etwa 7 mg% Calcium (6,5—8,5 mg%) im Serum enthalten sind findet sich kein Calcium mehr im Harn. Allerdings schwankt diese Schwelle etwas da sie von der Konzentration des diffusiblen Calciums abhängig und diese wiederum sowohl eine Funktion des Eiweißgehaltes als auch des pH des Plasmas ist (REIFENSTEIN und ALBRIGHT (10))

Calciumbilanz

Die Calciumbilanz d. h. die Differenz zwischen der zugeführten und der mit dem Stuhl und Harn (und Schweiß) ausgeschiedenen Calciummenge ist bei Erwachsenen normalerweise gleich Null d. h. der Calciumstoffwechsel ist im Gleichgewicht

Wird eine calciumfreie Nahrung gegeben so wird trotzdem mit dem Harn eine gewisse Calciummenge ausgeschieden die aus den Calciumreserven des Skeletts stammt. Es ist daher möglich die Mindestmenge Calcium zu bestimmen die zugeführt werden muß wenn eine negative Calciumbilanz vermieden werden soll. Für den Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg wurde dieses Minimum mit 300—400 mg Calcium täglich bestimmt (SHERMAN und HAWLEY (11))

Dabei wird vorausgesetzt daß der Quotient $\frac{Ca}{P}$ etwa gleich 0,5 ist was bei normaler Ernährung der Fall ist.

Bis zum Kind und später solange das Wachstum anhält muß die Calciumbilanz notwendig positiv sein um die Mineralisation des Skeletts zu gewährleisten.

Zwischen dem 3 und 13 Lebensjahr werden täglich etwa 10 mg Calcium/kg Körpergewicht retiniert.

Als minimale Calciumzufuhr wird bis zum 10 Lebensjahr 10 g und bis zum 20 Lebensjahr 14 g pro die angesehen. Indessen ist es sicher besser, diese Minimaldosen

Diese Verhältnisse sind in Tab 117 dargestellt, die gleichzeitig Angaben über die Wirkung dieser Stoffe auf die Calciumresorption im Darm enthält

Im Stuhl finden sich etwa 60% des mit der Nahrung aufgenommenen Phosphors. Dieser Phosphor setzt sich zusammen aus nicht resorbierten Phosphorverbindungen und dem Phosphat, das in den Darm ausgeschieden wird. Im Gegensatz zum Calcium wird Phosphat im Bereich des Ileums resorbiert, während die Phosphatsecretion in den Darm höher, am Ausgang des Duodenums, zu suchen ist. Über die verschiedenen Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse von Calcium und Phosphaten unterrichtet die folgende schematische Abbildung (Abb 214)

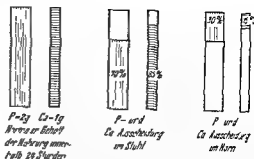


Abb 214. Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse von Phosphat und Calcium

Phosphatbilanz

Bei einem Erwachsenen mit 70 kg Gewicht ist die tägliche Zufuhr von etwa 700 bis 800 mg Phosphatphosphor notwendig, wenn die Phosphatbilanz ausgeglichen sein

interessant, weil nahezu alles Phosphat im Knochen und im Zellprotoplasma zu finden ist. Im Knochen ist das Verhältnis $\frac{Ca}{P} = 2,23$, im Protoplasma ist $\frac{N}{P} = 14,7$ (ALBRIGHT (1a))

Kennt man die Phosphatbilanz, so genügt die Bestimmung der Calcium- oder der Stickstoffbilanz, um die dritte zu berechnen (REIPENSTEIN (24), ALBRIGHT und WELLS (25))

Ist die Phosphatbilanz negativ und die Calciumbilanz normal, so müssen die Phosphatverluste aus dem Gewebe der Weichteile stammen, in diesem Fall muß auch die Stickstoffbilanz negativ sein und zwar so, daß auf 1 g Phosphor etwa 14,7 g Stickstoff oder 0,068 g Phosphor auf 1 g Stickstoff kommen

Findet sich dagegen auch eine negative Calciumbilanz, so muß das Phosphat dem Knochen entstammen. Ist die überschüssige Calciumausscheidung doppelt so groß wie die des Phosphates, so ist die Stickstoffbilanz ausgeglichen

Verteilung der Phosphate im Organismus

Im Blut und in der extracellulären Flüssigkeit finden sich anorganische Phosphationen, die mit den extra- und intracellulären organischen Phosphatverbindungen in einem Gleichgewicht stehen, das durch Enzymsysteme (Phosphorylasen, Phosphatasen usw.) bestimmt wird

Die Menge des anorganischen Phosphates im Serum beträgt beim Erwachsenen $3,2 \pm 0,5 \text{ mg\%}$ Phosphatphosphor = $1 \text{ mmol/l} = 1 \text{ mval/l}$. Während des Wachstums

Knochen bei der Verkalkung ausgefällt wirkt als Katalysator bei der Blutgerinnung beeinflußt die Permeabilität der Zellmembranen reguliert die Nervenregbarkeit der Skelettmuskulatur und des Herzmuskels und spielt auch bei der zentralnervösen Reaktion eine Rolle

Das diffusible nicht ionisierte Calcium existiert als wenig dissoziiertes Citrat (REIFENSTEIN ALBRIGHT und WELLS (12)) vielleicht auch als $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (McLEAN (13)) und CaCO_3 (GREENWALD (14) HARNAPP (15) KLITKE und SCHILLERT (16)) Es scheint biologisch keine Rolle zu spielen durch die Nieren kann es im Gegensatz zum nicht diffusiblen ebenso wie das ionisierte Calcium ausgeschieden werden

Der Anteil des nicht diffusiblen oder nicht ultrafiltrierbaren Calciums im Plasma beträgt 45–55% des Gesamtplasmacalciums Es ist nahezu vollständig an Eiweiß gebunden wobei etwa 0,8 mg Calcium an 1 g Eiweiß gebunden werden McLEAN und HASTINGS haben ein Nomogramm (Abb 211) entwickelt das bei normaler Wasserstoffionenkonzentration des Blutes gestattet aus dem Gesamteiweiß und dem Gesamtcalciumgehalt des Serums oder Plasmas den Anteil des ionisierten Calciums zu bestimmen Die Calcium-Eiweißverbindung die nicht als solche ausgeschieden werden kann erfüllt wahrscheinlich eine Notfallsfunktion indem aus ihr gegebenenfalls Calcium abgespalten wird (Tab 115)

Tabelle 115 Verteilung der verschiedenen Zustandsformen des Calciums im Plasma
Angabe in Prozenten des gesamten Calciums im Plasma

Diffusibles Calcium		Nicht diffusibles Calcium
nicht ionisiert	ionisiert	
5	45	50

Die Art der Bindung des Calciums an die Serumproteine ist noch nicht vollständig geklärt Es ist aber sehr wahrscheinlich daß das Serumweiß in der Lage ist Calciumionen reversibel zu binden was für die Stoffwechselvorgänge von größter Bedeutung sein dürfte

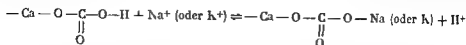
Die eiweißarmen Flüssigkeiten des Organismus zeigen eine geringere Konzentration des Gesamtcalciums als das Serum die Calciumkonzentration der Lymphe der Ödemflüssigkeit des Stauungsascites entspricht etwa der Konzentration des diffusiblen Calciums im Serum Eine Ausnahme kann der Liquor zeigen der praktisch eiweißfrei ist und nur diffusibles Calcium enthält dessen Calciumkonzentration meist etwa 5 mg% beträgt aber auch der des Gesamtcalciums des Serums gleich sein kann Auffallenderweise beeinflußt das Parathormon den Calciumgehalt des Liquors nur sehr geringfügig (BEST und TAYLOR (3a) UERLINGER (29a))

Das nicht im Skelett fixierte Calcium verteilt sich bei einem 70 kg schweren Erwachsenen etwa wie folgt

Plasma	3,5 l enthalten (5% des Körpergewichts) (Calciumkonzentration 10 mg%)	350 mg Calcium
Interstitielle Flüssigkeit	10,5 l enthalten (15% des Körpergewichts) (Calciumkonzentration 5 mg%)	525 mg Calcium
Gesamte extracelluläre Flüssigkeit		875 mg Calcium

charakteristische Festigkeit, sondern dienen offenbar auch als Reservoir für diese Basen, die im Bedarfsfall zur Verfügung stehen

Die Bindung des Natriums bzw. Kaliums an den Carbonatapatit scheint in der Form zu erfolgen, daß das Carbonat des $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3$ Ca CO_3 nicht als Carbonat, sondern als Bicarbonat (HCO_3) existiert und das H^+ Ion gegen Na^+ bzw. K^+ ausgetauscht werden kann



Die Bedeutung dieser *Austauscherfunktion* des Carbonatapatits liegt darin, daß hier eine wesentliche und sehr wirksame Funktion in der *Regulierung des Sauren Basen Haushaltes* erfüllt wird. Tatsächlich ließ sich zeigen, daß sich in 1 kg frischen normalen Rattenknochen 152 mval Natrium und 26 mval Kalium über die in der extra- und intracellulären Flüssigkeit enthaltenen Natrium- und Kaliummengen hinaus fanden und daß nach Herbeiführen einer Acidose sich nur noch 42 mval Natrium und 11 mval Kalium als Überschuß in 1 kg frischen Knochen nachweisen ließen (BERGSTROM und WALLACE (27), WEHMANN und Mitarbeiter (28)). Die außerhalb des Knochens in den Gewebszellen vorhandenen Phosphatverbindungen (etwa 20% des Gesamtphosphors) erfüllen hier wichtige Aufgaben. Als Phosphorproteine, Phosphorlipide (Lecithin) und als Nucleoproteine bilden sie einen wesentlichen Bestandteil der Zellstruktur. Das Orthophosphat ist für den Kohlenhydratabbau notwendig, der ohne Bildung des Glucose 6 phosphates nicht vor sich geht. Das Adenosintriphosphat bzw. die „energiereichen“ Phosphatverbindungen spielen eine wichtige Rolle bei zahlreichen energieliefernden Prozessen (S. 93).

Schließlich sei daran erinnert, daß die Phosphorsäure in gewissen Coenzymen enthalten ist und daß das Gemisch ihrer ein- und zweibasischen Alkalisalze eine wichtige Puffersubstanz im Blut und besonders im Harn darstellt.

Phosphaturie

Unter *Phosphaturie* versteht man die Entleerung eines alkalischen oder neutralen milchig trüben Harnes oder die Trübung des frisch gelassenen Harnes, wenn diese Trübung durch Calciumphosphate, Calciumcarbonat und Magnesiumphosphat bedingt ist. Selten ist das pH des Harnes kleiner als 7. Bei pH 6,1 gehen die obengenannten Salze in Lösung.

Wesentlich für die *echte Phosphaturie* ist also die *alkalische Reaktion des Harnes*, nicht die Ausscheidung der Calciumsalze. Wenn wir unter pathologischen Bedingungen (z. B. Hyperparathyreoidismus) vermehrte Calcium- und Phosphat-Ausscheidung sehen, so tritt hier meist eine Nephrocalcinosis oder eine Nephrolithiasis aber keine „Phosphaturie“ auf, während umgekehrt bei der Phosphaturie nur selten Steinbildung beobachtet wird. Die „Phosphaturie“ stellt demnach keine Störung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels dar, sondern eine veränderte Nierensecretion. Die Niere produziert einen neutralen oder alkalischen Harn. Deshalb sehen wir die Phosphaturie physiologischerweise bei alkalischer Kost (reichliche Zufuhr von Früchten und Gemüse), oder bei Pflanzenfressern (Kaninchen). Bei der Alkalitherapie bei Ulcuskranken mit Erbrechen und dadurch bedingtem Säureverlust und bei Hyperventilation wird ebenfalls alkalischer oder neutraler Harn ausge-

Knochen bei der Verkalkung ausgefällt, wirkt als Katalysator bei der Blutgerinnung, beeinflußt die „Permeabilität“ der Zellmembranen, reguliert die Nerveneregbbarkeit der Skelettmuskulatur und des Herzmuskels und spielt auch bei der zentralnervösen Reaktion eine Rolle

Das diffusible, nicht ionisierte Calcium existiert als wenig dissoziiertes Citrat. (REIFENSTEIN, ALBRIGHT und WELLS (12)) vielleicht auch als $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (McLEAN (13)) und CaCO_3 (GREENWALD (14), HARNAPP (15), KLINKE und SCHILLERT (16)) Es scheint biologisch keine Rolle zu spielen, durch die Nieren kann es im Gegensatz zum nicht diffusen ebenso wie das ionisierte Calcium ausgeschieden werden

Der Anteil des nicht diffusen oder nicht ultrafiltrierbaren Calciums im Plasma beträgt 45—55% des Gesamtplasmacalciums Es ist nahezu vollständig an Eiweiß gebunden, wobei etwa 0.84 mg Calcium an 1 g Eiweiß gebunden werden McLEAN und HASTINGS haben ein Nomogramm (Abb 211) entwickelt das bei normaler Wasserstoffionenkonzentration des Blutes gestattet, aus dem Gesamt-eiweiß und dem Gesamtcalciumgehalt des Serums oder Plasmas den Anteil des ionisierten Calciums zu bestimmen Die *Calcium-Eiweißbindung*, die nicht als solche ausgeschieden werden kann, erfüllt wahrscheinlich eine *Notfallsfunktion*, indem aus ihr gegebenenfalls Calcium abgespalten wird (Tab 115)

Tabelle 115 Verteilung der verschiedenen Zustandsformen des Calciums im Plasma
Angabe in Prozenten des gesamten Calciums im Plasma

Diffusibles Calcium		Nicht diffusibles Calcium
nicht ionisiert	ionisiert	
5	45	50

Die Art der Bindung des Calciums an die Serumproteine ist noch nicht vollständig geklärt Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß das *Serumeiweiß* in der Lage ist, Calciumionen reversibel zu binden, was für die Stoffwechselvorgänge von größter Bedeutung sein dürfte

Die eiweißarmen Flüssigkeiten des Organismus zeigen eine geringere Konzentration des Gesamtcalciums als das Serum, die Calciumkonzentration der Lymphe, der Ödemflüssigkeit, des Stauungsascites entspricht etwa der Konzentration des diffusen Calciums im Serum Eine Ausnahme kann der Liquor zeigen, der praktisch eiweißfrei ist und nur diffusibles Calcium enthält, dessen Calciumkonzentration meist etwa 5 mg% beträgt, aber auch der des Gesamtcalciums des Serums gleich sein kann Auffallenderweise beeinflußt das Parathormon den Calciumgehalt des Liquors nur sehr geringfügig (BEST und TAYLOR (3a) UHLINGER (29a))

Das nicht im Skelett fixierte Calcium verteilt sich bei einem 70 kg schweren Erwachsenen etwa wie folgt

Plasma		
	35 l enthalten	350 mg Calcium
	(5% des Körpergewichts) (Calciumkonzentration 10 mg%)	
Interstitielle Flüssigkeit		
	10,5 l enthalten	525 mg Calcium
	(15% des Körpergewichts) (Calciumkonzentration 5 mg%)	
Gesamte extracelluläre Flüssigkeit		875 mg Calcium

Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Die Regulation des Calciumstoffwechsels ist von mehreren Faktoren abhängig ist dabei zu unterscheiden zwischen den chemischen Einflüssen, wie sie durch Zusammensetzung des Blutes bzw der extracellulären Flüssigkeit gegeben sind, vor allem die Zustandsform des Calciums und dadurch unmittelbar und in geringe Maße den Calciumstoffwechsel beeinflussen und jenen, die die Calciumbilanz beeinflussen. Im einzelnen sind sie nicht leicht gegeneinander abzugrenzen, da auch bilanzregulierenden Einflüsse unter Umständen dadurch wirksam werden, daß die Zustandsform des Calciums ändern

Blutcalcium und Blutzusammensetzung

Die Zustandsform des Calciums im Plasma ist abhängig von

den Proteinen des Plasmas,
der Konzentration der Phosphat- und anderen Anionen des Plasmas und
dem Saure-Basen-Gleichgewicht, d h dem pH des Blutes

Diese Faktoren bestimmen weitgehend die Ionisation des Blutcalciums und damit seine Wirkung im Organismus

Da ein Teil des Calciums im Blutplasma an Eiweiß gebunden vorkommt (etwa 0,84 mg Calcium auf 1,0 g Eiweiß) (BEST und TAYLOR (3a)), andererseits nur der ionisierte Anteil des Plasmacalciums biologisch wirksam ist, so ist die Bestimmung des Gesamtcalciums des Serums nur von bedingtem Wert

Beispielsweise ist eine Hypocalcämie bei gleichzeitig bestehender Hypoproteinämie gegebenenfalls bedeutungslos, da die verminderte Konzentration des Gesamtcalciumgehaltes des Serums allein durch den an die Proteine gebundenen Calciumanteil bedingt sein kann. Deshalb sehen wir bei der Nephrose äußerst selten eine Tetanie, hier die Konzentration des ionisierten Calciums wahrscheinlich normal und nur der Eiweiß gebundene Anteil vermindert ist (KLINKE (33), EMERSON und BECKMAN (34)).

Bei einer Hyperproteinämie einhergehend mit vermehrter Calciumbindung, ist der ionisierte diffusable Calciumanteil des Serums nicht vermehrt sein muß (HARREL und FISCHER (35)).

Schließlich können wir einen „normalen“ Calciumgehalt des Serums bestimmen bei dem doch klinisch Zeichen einer Hypo- oder Hypercalcämie bestehen, weil eine gleichzeitig bestehende Hyper- oder Hypoproteinämie das Bild verschleiert.

Für die Berechnung der Menge des ionisierten Calciums im Serum oder Plasma aus dem Gesamtcalciumgehalt des Serums und dem Gesamteiweiß- und Gesamtcalciumgehalt des Serums und dem pH-Wert des Blutes.

die mit seiner Hilfe berechnet werden kann, dann zutreffen, wenn normale Bedingungen vorliegen. Unter pathologischen Verhältnissen, die von besonderem Interesse sind, sollen die Werte unzuverlässig werden (SARTORI (100)).

Die Veränderung der Konzentration der HPO_4 oder der HCO_3^- Ionen im Plasma führt zu einer Änderung des Anteils des ionisierten Calciums des Blutplasmas. Auf

di- und trivalentes Ion vorliegt, das Molekulargewicht also nicht eindeutig ist, erfolgt die Angabe der Ergebnisse seiner Bestimmung als Phosphor, bestimmt wurde aber meist Phosphat, so daß die genaue Bezeichnung „Phosphatphosphor“ lauten mußte.

Die normale Nahrung eines Tages enthält im allgemeinen 1,5–2 g Phosphor, eine völlig ausreichende Menge, die etwa das Doppelte der üblichen Calciummenge beträgt. Die Nahrung enthält sowohl anorganische Salze Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumphosphat, wie organische Phosphorverbindungen; hier ist die Phosphorsäure mit Eiweiß, Fetten und Kohlenhydraten verknüpft.

Der Phosphorgehalt verschiedener Nahrungsmittel ist in der Tabelle 116 zusammengestellt.

Phosphatresorption

Die *Resorption* des Phosphates im Darm erfolgt im allgemeinen in Form des gut löslichen anorganischen Orthophosphates, wenn die Reaktion im Darmlumen alkalisch geworden und aus den organischen Phosphatverbindungen Orthophosphat durch Phosphatase abgespalten ist.

Wesentlich für die Größe der Phosphatresorption ist die Art der aufgenommenen Phosphatverbindungen. Ein geringer Teil des organisch gebundenen Phosphates kann bereits durch die Salzsäure des Magens hydrolysiert werden. Gelangt unter diesen Umständen anorganisches Phosphat in das alkalische Milieu des Dunndarms, dann bilden sich wenig lösliche Calcium- und Magnesiumphosphate.

Meist ist die Phosphorsäure an bestimmte Eiweiße, Lipide oder Glykoside als Phosphorsäureester gebunden, die unter der Wirkung der Salzsäure nur langsam hydrolysieren, so daß die Verbindungen im Magen praktisch nicht verändert werden. Erst die Phosphatase im Darmlumen kann die organischen Phosphatverbindungen spalten. Die dadurch freigesetzten anorganischen Phosphate werden leicht resorbiert, da ihr Entstehungsort distal des Bereichs der Calciumresorption liegt und es nicht zur Bildung des sehr schwer löslichen $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ kommt.

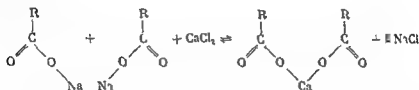
Bestimmte organische Phosphatverbindungen, wie z. B. das Phytin, hydrolysieren nicht und werden nicht resorbiert, so daß ihr hoher Phosphatgehalt nicht verwertet werden kann. Außerdem bilden sie, wie schon erwähnt (S. 867), mit Calcium sehr schwer lösliche Calciumverbindungen, so daß sie auch die Calciumresorption beeinträchtigen.

Die Salze der anorganischen Verbindung der Phosphorsäure werden nur insoweit im Dunndarm resorbiert, als sie nicht als schwerlösliche Salze des Calciums, Aluminiums, Magnesiums, Bariums oder des Eisens vorliegen (LICHTWITZ und CLEMENT (17)). Trotzdem erfolgt laufend eine Resorption von Phosphaten, weil diese gegenüber dem Calcium im Überschuß vorhanden sind.

Wird Calcium nicht in den obersten Dunndarmabschnitten resorbiert und fehlt insbesondere das Vitamin D, so bildet sich in den tieferen Dunndarmabschnitten das sehr schwer lösliche Calciumphosphat, das nicht resorbiert und mit den Faeces ausgeschieden wird. Diese Verhältnisse treten z. B. bei ungenügender Fettverdauung wie bei der Sprue, der Coeliakie, der Pankreasinsuffizienz und bei Gallenblasen fisteln ein. Aluminium wird therapeutisch verwandt, wenn die Phosphatresorption vermindert werden soll (SHORR (18), SHORR und CARTER (19)). Die im Dunndarm entstehenden Aluminiumphosphate werden nicht resorbiert, wodurch die Bildung von Phosphatsteinen im Nierenbecken verhindert werden soll.

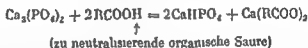
ser Kationen auf kolloidale Formelemente Calcium hat eine stabilisierende, anti-dispergierende Wirkung auf Kolloide und gleicht die „ungünstigen“ dispergierenden Einflüsse der einwertigen Kationen besonders wirksam aus. Man spricht von einem „verfestigenden Einfluß“ des Calciums auf Gewebe. Diese Wirkung wird durch die Annahme erklärt, daß die Zellen normalerweise durch eine Kittsubstanz vom Charakter einer schwachen Säure zusammengehalten werden, die ziemlich unlösliche Calciumsalze bildet.

Fehlt Calcium in der umgebenden Flüssigkeit, so bilden sich „weichere“ und wenig resistente Natriumsalze. Die Reaktionen, die im Interzellularraum und an den Zelloberflächen stattfinden, lassen sich durch folgende schematische Gleichung charakterisieren:



Diese Reaktion kann an Pectinaten, Seifen, Phosphatiden und verschiedenen Proteinaten ablaufen (HOBEN (12a))

Entsprechend dem amphoteren Charakter des Eiweißes wird bei einer Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes das Eiweiß zunehmend Säure binden und Calcium freigeben, das jetzt in der gleichen Weise wie Natrium und Kalium die Säuren des Blutes neutralisiert. Außerdem wird im Knochen selbst im Falle einer Acidose Calciumphosphat mobilisiert. Schematisch läßt sich dieser Vorgang wie folgt formulieren:



Die Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration im Blut ist immer mit einer Zunahme der Calciumionen verbunden und umgekehrt. Dieser Umstand erklärt eine Reihe von Tatsachen, wie Hypocalcämie bei renaler Acidose ohne Tetanie, schnelle Entwicklung einer Tetanie durch Hyperventilation bei Spasmophilie. Andererseits Wasserstoffionenkonzentration b man die Veränderungen im zusammenfassend läßt sich die

Abhängigkeit der Ionisierung des Calciums am besten durch die folgende schematische und natürlich nur annähernd gültige Formel charakterisieren



Regulation des Calciumstoffwechsels im Gewebe und in der Zelle

Der Knochen besteht aus einer organischen Matrix, auf der sich die Calciumsalze

.. ..

Der Calciumgehalt des Knochens schwankt zwischen 16,5 und 20%, sein Phosphatgehalt zwischen 5,5 und 8,9% (VOGT und TOLSAUER (46))

Wenn demnach Glycin, Alanin und Glucose vermehrt filtriert und vermehrt rückresorbiert werden, so wird dadurch die Rückresorption des Phosphates vermindert, bzw. Phosphat vermehrt ausgeschieden (Aizer, Schiess und Pitts (23)) Pitts und ALEXANDER (23))

Einen ganz wesentlichen Einfluß auf die Phosphatausscheidung übt die Stoffwechsellage aus. Die Acidose bewirkt eine Steigerung der HPO_4 -Ausscheidung, da auf diese Weise vermehrt Säureäquivalente (Anionen) ausgeschieden und damit Basen (Natrium, Kalium) eingespart werden können. Durch die vermehrte Ausscheidung saurer Phosphate (BH_2PO_4) (B steht für beliebige Basen) wird die gleiche Basen-einsparung erzielt wie dies durch die NH_4^+ -Bildung geschieht, wobei allerdings die NH_4^+ -Bildung in der Niere einen quantitativ wirksameren Mechanismus darstellt.

Für den Zustand der Acidose so wichtige Baseneinsparung wird durch die Ionenaustauschtheorie (ionic exchange theory) erklärt, nach der die Tubuluszellen B Ionen rückresorbieren und durch H Ionen ersetzen, die in den Tubuluszellen entstehen. Pitts hat für den Ablauf dieser Reaktionen in der Niere ein einfaches Schema entwickelt, das möglicherweise den Tatsachen entspricht (Abb. 213).

Bei Nierenkrankheit kann die Phosphatausscheidung wie im Falle der Glomerulonephritis vermindert sein, sie kann aber auch, wie bei tubulären Erkrankungen, infolge verminderter Rückresorption vermehrt sein.

Das Hormon der Nebenschilddrüsen vermindert die Phosphatrückresorption, spielt also bei der Regulation der Phosphatausscheidung mit dem Harn eine wichtige Rolle.

Dihydrotachysterin und Vitamin D wirken im gleichen Sinne, aber deutlich schwächer.

Tab. 117 Vergleich der Wirkung des Vitamins D, des Dihydrotachysterins und des Parathormons auf die Phosphatausscheidung im Harn und die Calciumresorption im Darm (ALDRICH und REIFENSTEIN).

	Phosphatausscheidung im Harn	Calciumresorption
Vitamin D	++	++++
Dihydrotachysterin	+++	++
Parathormon	++++	+

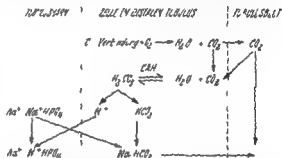


Abb. 213 Schema der Sauerung des Harnes nach Pitts. Durch Oxydation entsteht in der Tubuluszelle CO_2 , das sich mit H_2O unter der Einwirkung der Carbanhydrase (CAH: Kohlensäureanhydrase) zu H_2CO_3 umsetzt, die in H^+ und HCO_3^- dissoziiert. Im Schema ist der Austausch der H^+ -Ionen gegen Na^+ -Ionen des Na_2HPO_4 dargestellt. Wesentlich für den ganzen Vorgang ist das Vorhandensein des Enzyms Carbanhydrase, das eine genügend schnelle Bildung von H_2CO_3 garantiert. Vgl. auch Abbildung 22.

etwa 20% des Gesamtaustausches Dieser Austausch stellt einen rasch ablaufenden reversiblen Vorgang dar, der sich im stationären Gleichgewicht befindet

Die Rekristallisation ist innerhalb einer gewissen Zeitdauer „irreversibel“ und von der Mineralapposition im lebenden Knochen nur dadurch abzugrenzen, daß sie ebenso wie der Ionenaustausch zu keiner Substanzvermehrung der Mineralien oder Formänderung des Knochens führt, sondern nur einen Austausch der Elektrolytindividen bedeutet, während Apposition und Resorption eine Vermehrung oder Verminderung der Mineralsubstanz im Knochen zur Folge haben Beide bilden einen Bestandteil des Knochenwachstums Das folgende Schema faßt die eben beschriebenen Vorgänge nochmals zusammen (Abb 215)

Die Resorptionsprozesse im Knochen erfolgen nicht nur zum Zwecke der Formänderungen, sondern sie ermöglichen die Homöostasis der Calciumkonzentration im Blut Da durch wird das Skelett ein wichtiges passives Reservoir für die Regulierung des Calciumgehaltes des Blutes (ALBRIGHT und REIFEYSTEIN (2a))

Die Apposition der Mineralsubstanz im Knochen, „die Verkalkung des Knochens“, setzt eine organische Matrix und das Vorhandensein der Phosphatase voraus, ohne die Matrix, die die räumliche Anordnung der Kristalle bestimmt, erfolgt keine physiologische Verkalkung Das gilt sowohl für die Knochenbildung während des Wachstums, als auch für die Knochenheilung (KARCHER (52))

Die Wirkung der Phosphatase bei der „aktiven Verkalkung“ wird so erklärt, daß Phosphorsaurester an den freien Oberflächen der Mikrokrystalle adsorbiert werden und dadurch den Kontakt mit den gelösten anorganischen Phosphaten blockieren Die Funktion der Phosphatase soll darin bestehen, diese Ester abzubauen und dadurch lokal deblockierend zu wirken, so daß nunmehr die Anlagerung neuen Knochenminerals stattfinden kann (NEUMANN, DI STEFANO und MULRYAN (53))

Bedeutung und Eigenschaften des Vitamins D (antirachitisches Vitamin)

Das Vitamin D ist insofern nicht genau definiert, als es etwa zehn verschiedene Steroidderivate gibt, die, wenn auch in verschiedenem Ausmaß, antirachitische Eigenschaften haben

Die praktisch größte Bedeutung haben das Vitamin D₂ (Calciferol, bestrahltes Heleergosterin, Viosterol) und Vitamin D₃ (aktiviertes 7 Dehydrocholesterin), das im Lebertran vorkommt

Calciferol ist mit Ergosterin isomer, besitzt die Bruttoformel C₂₈H₄₄O und enthält vier Doppelbindungen Ergosterin hat folgende Konstitutionsformel

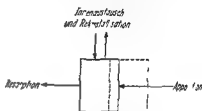
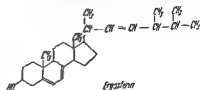


Abb 215 Mineralstoffwechsel des Knochens

Schematische Darstellung nach BAUER, CARLSSON und LINDQUIST (51) Resorption und Apposition stellen „irreversible“ formändernde Vorgänge am Knochen dar, die Wachstum und Knochenumbau ermöglichen Ionenaustausch und Rekristallisation stellen physikalisch chemische („oberflächenchemische“) Vorgänge dar



ist der Phosphorgehalt höher und beträgt etwa 4–6 mg%. Man spricht beim Erwachsenen von einer Hypophosphatämie wenn die Phosphorkonzentration kleiner als 2,7 mg% von einer Hyperphosphatämie wenn sie größer als 4 mg% ist. Die anorganischen Phosphate des Serums existieren bei pH 7,4 zu 80% als H_2PO_4^- und zu 20% als HPO_4^{2-} (B = einwertige Base z. B. Na oder K), sie sind praktisch vollständig dissoziiert (HOWARD und HOPKINS (26)).

Neben den anorganischen Phosphaten finden wir im Blut den *Lipidphosphor* (der im Alkohol Äther Extrakt des Blutes bestimmt wird) und die *Esterphosphate*. Den gesamten saurelöslichen Phosphor erhält man durch Veraschung (oder Saure Hydrolyse) des Trichloressigsäurefiltrates. Bei der Bestimmung des anorganischen Phosphates wird vorher nicht hydrolysiert. Die Differenz zwischen dem gesamten saurelöslichen Phosphor und dem anorganischen Phosphor entspricht dem Phosphorgehalt der Esterphosphate (Glucose 1 Glucose 6 Fructose 1 und Fructose 1 Phosphat Triosephosphat Brenztraubensäurephosphat Adenosintriphosphat und andere energiereiche Phosphatverbindungen). Die Esterphosphate finden sich vornehmlich in den Blutkörperchen.

Die Konzentration der anorganischen Phosphate im Serum ist in den verschiedenen Altersklassen verschieden, sie beträgt beim jungen mit Frauenmilch ernährten Säugling 5–6 mg%, beim mit Kuhmilch ernährten jungen Säugling bis zu 8 mg%, beim Kleinkind 4–6 mg% und beim Erwachsenen etwa 3–5 mg% Phosphor. Nehmen wir einen Hamatokritwert von 50% an, so ergibt sich eine annähernde Verteilung der wichtigsten Phosphatfraktionen auf Erythrocyten und Plasma wie sie in der folgenden Tabelle (Tab. 118) angegeben ist.

Tabelle 118. Annähernde Verteilung der wichtigsten Phosphatfraktionen auf Erythrocyten und Plasma bei einem Hamatokritwert von 50% (Angabe in mg% Phosphor).

	Blutzellen	Plasma	Vollblut
Gesamt P	61,9 (47–114)	12,0 (8–18)	37,0
saurelöslicher P	44,8	4,0	24,4
anorganischer P	2,6	3,7	3,1
organischer P	42,4	0,3	21,3
Pyrophosphat P	8,34	0,3	4,2
Hexosephosphat P	11,34		5,4
Glycerophosphat P	22,64		11,4
saureunlöslicher P	17,0	8,0	12,5
Lipid P	16,8 (11–21)	8,0 (5–13)	12,0
Nuclein P	1,0	—	0,5

Im Serum existieren die Phosphate praktisch als Na_2HPO_4 , im Knochen finden sie sich als $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ und als Apatite und in den Zellen der Gewebe als K_2HPO_4 und KH_2PO_4 zusammen mit organischen Phosphatverbindungen.

Die Gesamtphosphormenge eines Erwachsenen beträgt etwa 650 g, davon entfallen auf Knochen und Zähne etwa 500 g mit 1000 g Calcium.

Der Quotient $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ ist also etwa 2. Aber während nahezu alles Calcium im Organismus nämlich 99% im Knöchensystem fixiert sind, finden sich vom Gesamtphosphor des Organismus nur etwa 75% im Skelett.

Außerdem finden wir Magnesium, Natrium und Kaliumsalze im Knochen, diese Mineralien, die als Mikrokristalle abgelagert sind, geben nicht nur dem Knochen seine

Im Blut wurden sehr wechselnde Vitamin D Konzentrationen nachgewiesen etwa 60—160 IE in 100 cm³ Blut. Bei rachitischen Kindern soll der Vitamin D Gehalt des Blutes deutlich vermindert sein. Da das Vitamin rasch umgesetzt wird, tritt schnell eine Verarmung des Organismus an Vitamin D ein, wenn die Zufuhr aussetzt. Nur bei Zufuhr sehr großer Vitaminmengen kann der Organismus des Menschen Vitamin D speichern. Die Hauptspeicherstätten sind Haut, Leber und Gehirn. Normalerweise findet sich in den menschlichen Organen so wenig Vitamin D, daß man nicht von einer Speicherung sprechen kann (GRAB (82)).

Die einzige natürliche Quelle für Vitamin D ist die Fischleber, die sehr große Mengen erhält. Woher diese Mengen kommen, ist unbekannt.

Wirkung des Vitamins D auf den Calcium und Phosphatstoffwechsel

Die Wirkung des Vitamins D auf die Stoffwechselprozesse im Organismus beruht auf seiner regulierenden Wirkung auf den Calcium und Phosphatgehalt der Körperflüssigkeit. Fehlt Vitamin D, so ist die Calcium und Phosphatkonzentration des Blutes der Ausdruck der zugeführten bzw. resorbierten Menge dieser beiden Elemente. Das Verhältnis zwischen Calcium und Phosphat spielt in der Vitamin D freien, rachitogenen Kost eine wichtige Rolle, indem hohe Calcium und niedrige Phosphatzufuhr zu einem niedrigen Phosphatgehalt des Blutes führen und umgekehrt. Sowohl die absolut zugeführte Menge, wie das Verhältnis des Calciums zum Phosphat in dieser Menge bestimmen unter diesen Umständen den Calcium und Phosphatgehalt der Körperflüssigkeiten. Sind aber adäquate Mengen Vitamin D vorhanden, so werden die Calcium und Phosphatkonzentrationen des Serums unabhängig von der Art der gewählten Diät normal.

Weiter spielt bei der Entwicklung der *Rachitis* (wie auch der *Tetanie*) das Saure Basen Gleichgewicht eine gewisse Rolle. Die *Rachitis* ist mit einer „acidotischen“, die *Tetanie* mit einer „alkalotischen“ Stoffwechselrichtung verknüpft, wie aus Harnuntersuchungen hervorgeht, im Blut ist keine eindeutige Veränderung des Saure Basen Gleichgewichtes nachweisbar.

Die Vitamin D Wirkung auf den Calcium und Phosphatstoffwechsel ist vor allem mit der Resorption dieser Elemente im Darm verknüpft. Fehlt das Vitamin D in der Nahrung, d. h. entwickelt sich eine *Rachitis*, so verschwindet das Calcium im Harn, die mit dem Stuhl ausgeschiedene Calciummenge wächst und die Calciumretention wird sehr gering, bei niedriger Calciumzufuhr kann die Calciumausscheidung mit dem Stuhl die Zufuhr übertreffen.

Eine ähnliche Verminderung der Retention beobachten wir beim Phosphat, dessen Ausscheidung im Harn im Gegensatz zur Calciumausscheidung, vermehrt wird. Wird

Blut wie die Calciumbilanz normal werden (es läßt sich nicht sagen, was die Wirkung des Vitamins D die Calciumresorption im Dünndarm sich umgekehrt wie die Calciumrückresorption in der Niere zu verhalten scheint, das erscheint deshalb bemerkenswert, weil man aus Beobachtungen ZWEYMÜLLERS (84) über das Verhalten von Natrium und Kalium bei Nephrose den Schluss ziehen kann, daß auch bei Nephrose das Verhalten von Calcium und Phosphat ebenso verhält).

schieden und es kann zum Ausfallen der Phosphate kommen. Für die echte Phosphaturie ist aber entscheidend, daß diese Ursachen entfallen und es sich um ein sog. *Anfallsleiden* (THANNHAUSER (26a)) handelt.

LICHTWITZ (29) hat dieses Leiden damit erklärt, daß die Niere zeitweise die Fähigkeit verloren hat, einen sauren Harn zu bereiten. Es erscheint richtiger zu sagen, daß die Niere unter bestimmten Bedingungen einen alkalischen oder neutralen Harn bildet (vergleichsweise konnte man sonst von einem Muskel in kontrahiertem Zustande sagen, daß er zeitweise die Fähigkeit verloren hätte, zu erschlaffen). Bedingungen dieser Art sind bekannt und beschrieben worden. Splanchnicus Durchschneidung ändert die Reaktion des Harnes (RHODE und ELLINGEN (30)) vorübergehende Abklemmung beider Aa. carot. commun. beim Hund läßt den Harn neutral oder alkalisch werden (HUNGERLAND (31)). Arterieninjektion ruft die gleichen Veränderungen hervor (RILLING (32)).

Es ist auch daran gedacht worden, daß eine anfallsweise auftretende Hyperventilation oder Hyperacidität psychogener Genese die Ursache einer Phosphaturie bilden könne.

In diesem Fall würde eine vorübergehende Alkalose des Blutes die Bildung eines alkalischen oder neutralen Harnes veranlassen (ZOLLNER (98)). Beweise für diese Annahmen liegen bisher nicht vor: eine sorgfältige und gleichzeitige Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes und des Harnes, die während des Anfalls durchgeführt wurde, konnte die Frage klären.

Es ist verständlich, wenn auf die Dauer die wiederholte Ausscheidung eines alkalischen Harnes, die unabhängig von der Stoffwechsellage zu erfolgen scheint, zu einem Basenmangel führt, so daß die bei der Phosphaturie ebenfalls beobachtete vermehrte NH_4^+ und Ca^{++} Ausscheidung als ein kompensationsvorgang aufzufassen ist, wie wir ihn von der Acidose her kennen (LICHTWITZ (29)).

Die eingehenden Untersuchungen von LICHTWITZ haben es weiter wahrscheinlich gemacht, daß abgesehen von den eben geschilderten Störungen auch eine Störung in der Ausscheidung der Schutzkolloide eintritt, kenntlich an dem eigentümlichen Hautchen, das sich auf der Oberfläche des Harnes des Patienten mit Phosphaturie bildet. Diese Annahme ist deshalb wahrscheinlich, weil im Harn häufig eine übersättigte Lösung vorzubeugen scheint, die durch ein Kolloid stabilisiert wird.

Die echte Phosphaturie ist deshalb als eine Erkrankung anzusehen, die durch anfallsweise Ausscheidung eines neutralen oder alkalischen Harnes und vorzeitige Gerinnung des Schutzkolloides charakterisiert ist.

Die Patienten mit anfallsweiser Phosphaturie sind in der Regel *vasomotorisch stigmatisierte Individuen*, die über Magen- und Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Neigung zu depressiven Zuständen klagen. Gelegentlich wird auch über kolikartige Schmerzen (ähnlich Steinschmerzen) im Verlauf des Ureters geklagt.

Die Therapie der Erkrankung ist schwierig. Der Versuch, eine Sauerung des Harnes zu erreichen, ist von zweifelhaftem Erfolg und stellt eine weitere Belastung des Stoffwechsels dar. Besser ist eine calciumarme Kost zu empfehlen. Die Patienten wählen selbst oft eine alkalisierende Kost und fühlen sich dabei wohler. Es ist deshalb mehr darauf zu achten, daß man die neurovegetativen Symptome behandelt, um eine Besserung zu erreichen.

retention gewährleistet, so daß normales Wachstum und normale Mineralisierung der Zähne gewährleistet sind

Reife Säuglinge können mit der täglichen Zufuhr von Mengen auskommen, die, verglichen mit den therapeutisch verwandten Dosen, außerordentlich klein erscheinen

Es genügt anscheinend die tägliche Zufuhr von etwa 100 IE, um die Entwicklung einer Rachitis zu verhindern

Das Kind im Alter von 1—15 Jahren braucht etwa 300—400 IE täglich doch liegen hierüber nicht die gleichen ausführlichen Untersuchungen vor wie für das Säuglingsalter. Der Bedarf des Erwachsenen ist noch nicht bekannt. In jedem Falle ist es empfehlenswert, Müttern in der Schwangerschaft und in der Stillperiode wegen des erhöhten Calciumbedarfs neben vermehrter Calcium- und Phosphatzufuhr täglich etwa 800 IE Vitamin D zu geben. (Die Wirksamkeit des Vitamins D wird in internationalen Einheiten (= IE) angegeben. Die IE ist gleich der U S P in U S A, die die IE der League of Nations Health Organization in die United States Pharmacopeia übernommen hat.)

0 000 025 mg = 0 025 γ kristallisiertes Vitamin D₂ = 1 IE

1 mg Vitamin D₂ = 40 000 IE

Die meisten Präparate sind so eingestellt, daß sie 0,5 mg = 20 000 IE Vitamin D₂ in 1 cm³ enthalten. Da 1 cm³ der öligen Lösung 25, der alkoholischen Lösung 50 Tropfen enthalten, so sind in einem Tropfen der öligen Lösung 800 IE in einem Tropfen der alkoholischen Lösung 400 IE enthalten.

1 Teelöffel (5 cm³) Lebertran enthält etwa 400—450 IE Vitamin D, 1 l der in üblicher Weise mit Vitamin D angereicherten Milch etwa 400 IE Vitamin D.

Vitamin D Gehalt der Nahrung

In der üblichen Nahrung ist nur sehr wenig oder kein Vitamin D enthalten, auch in Milch, gewisse Fischarten und Vitamin D, so daß es im allgemeinen vitamin D frei zu betrachten

Der übliche Lebertran enthält im allgemeinen 100 IE Vitamin D in 1 g Lebertran. Die Pharmakopoen der einzelnen Länder schreiben meist einen bestimmten Mindestgehalt vor.

Obwohl sich der Lebertran sowohl in der Behandlung wie auch in der Verhütung der Rachitis durchaus bewährt hat und noch bewahrt wird, er im allgemeinen nur wenig verwandt, da der Vitamin D Gehalt der nicht standardisierten Präparate ungleichmäßig ist und Lebertran wegen seines schlechten Geschmacks von älteren Kindern ungern genommen wird. Zudem stehen heute zahlreiche Präparate zur Verfügung, die nicht nur eine genaue Dosierung, sondern unter Umständen auch hohe Dosierungen ermöglichen, wenn dies aus besonderen Gründen indiziert erscheint.

Klinik der Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Die wichtigsten Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels, denen wir in der Klinik begegnen, sind durch primäre Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse oder durch eine nicht ausreichende Vitamin D-Versorgung des Organismus bedingt.

diese Weise läßt sich beim Tier experimentell durch intravenöse Gaben von NaHCO_3 eine sog. „Bicarbonattetanie“ auslösen. Der Anstieg der HCO_3^- -Konzentration des Blutes bedingt eine Verminderung der Calciumionenkonzentration und dadurch das Auftreten von muskularer Übererregbarkeit, bzw. Krämpfen. Beim Menschen läßt sich die Bicarbonattetanie nicht mit der gleichen Sicherheit auslösen wie beim Tier.

Die Injektion einer größeren Menge von gelostem sekundärem Natriumphosphat (Na_2HPO_4) führt prompt zur „Phosphattetanie“, wenn es gelingt, durch diese Injektion eine Hyperphosphatämie von etwa 15 mg% Phosphor herbeizuführen. Besteht bei einem Säugling eine latente Spasmophilie, so kann man durch orale Darreichung von Na_2HPO_4 Krämpfe auslösen. Auch hier beruht die Wirkung auf einer Verminderung der Calciumionenkonzentration im Plasma. Eine mathematische Beziehung zwischen dem Calciumionengehalt und dem Phosphatgehalt des Blutes, so wie sie postuliert wurde (FREUDENBERG und GYORGY (36) SHOHL (25a)) besteht nicht. Indessen läßt sich nachweisen, daß ein Anstieg der Phosphatkonzentration des Blutes zur Ablagerung des sehr schwer löslichen $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ im Knochen führt („Calcifikation“) wie umgekehrt die Abnahme der Phosphatkonzentration des Blutes zu einer Decalcifikation führt.

So sehen wir beim Hyperparathyreoidismus eine Hypophosphatämie infolge der Phosphatverluste mit dem Harn (ALBRIGHT, BAUER, ROSES und AUB (37)). Die Hypercalcämie wird durch „Mobilisierung“ des $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ des Knochens ermöglicht, was auf die Dauer eine Decalcifikation des Skelettsystems zur Folge hat. Umgekehrt bedingt intravenöse Phosphatzufuhr (GREENBERG (38), MCCALLUM und VOEGTLIN (39)) oder Hypoparathyreoidismus eine Hyperphosphatämie und Ablagerung von $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, wodurch eine Hypocalcämie und Tetanie auftreten kann. Neben den Vorgängen im Knochen verlaufen regulierende Prozesse in der Niere, wo das Parathormon die Rückresorption der Phosphate hemmt, d. h. eine vermehrte Phosphatausscheidung bewirkt (CRAWFORD, OSBORNE, TALBOT und TERRY (40)).

Wenn die eben beschriebenen regulierenden Vorgänge im Knochen nicht mehr ausreichen, wenn die renale Regulation bei bestimmten Formen der Niereninsuffizienz versagt, wenn eine D-Hypervitaminose vorliegt, dann kann es vorkommen, daß Hyperphosphatämie und Hypercalcämie nebeneinander bestehen und im Gewebe Calciumphosphat ausfällt.

Die neuromuskuläre Erregbarkeit wird durch die einwertigen Alkaliionen Kalium, sehr viel weniger durch Natrium gesteigert und durch die zweiwertigen Erdalkalitionen Calcium und Magnesium herabgesetzt.

Diese Abhängigkeit der Erregbarkeit von der Konzentration dieser Kationen läßt sich formulieren als Funktion eines Quotienten:

$$\text{Neuromuskuläre Erregbarkeit} = f\left(\frac{[\text{K}^+]}{[\text{Ca}^{++}]} \cdot \frac{[\text{Na}^+]}{[\text{Mg}^{++}]}\right)$$

(Dieser Ausdruck gibt natürlich keine exakte mathematische Funktion wieder (LOEB (41)))

Jedenfalls kann anscheinend eine Tetanie nicht allein durch eine Hypocalcämie, sondern gleichfalls durch eine verminderte Magnesiumkonzentration (GREENBERT und TUNTS (42)) oder durch eine Hyperkaliämie (DECOURT und BERTHAUX (43)) ausgelöst werden.

Eine besondere Beziehung zwischen Calcium (allgemeiner den Erdalkalitionen) und den einwertigen Natrium- und Kaliumionen beobachten wir bei der Einwirkung die

Weiter können sekundär Veränderungen dadurch entstehen daß die Funktionsstörung eines Organs etwa der Nieren eine Störung des Calcium und Phosphatstoffwechsels herbeiführen kann indem die Nierenfunktionsstörung einen Hyperparathyreoidismus auslost. Hier sind die Nebenschilddrüsen nur ein Glied in der Kette der Störung der chemischen Regulation die den Calcium und Phosphatstoffwechsel betrifft. Aber diese Störungen müssen nicht immer mit einer Funktionsstörung der Nebenschilddrüsen verbunden sein sondern wir können gerade bei den Störungen der chemischen Regulation beobachten wie bei normaler Hormonproduktion das Erfolgsorgan nicht anspricht (*Pseudoendokrinopathie*) (FANCONI (7a))

Schließlich kennen wir Skelettkrankheiten (Ostitis deformans Polyostotische Fibrose Dysplasie, Marmorknochenkrankheit Fragilitas ossium usw.) oder die Calcinosis universalis bei denen nicht eigentlich eine Störung des Stoffwechsels des Calciums und des Phosphates nachweisbar ist, hier scheint die Störung des Stoffwechsels in einem anderen Bereich zu liegen und der pathologisch veränderte Calcium und Phosphatgehalt der betreffenden Gewebe ist nur Folge oder Ausdruck einer anderweitigen Stoffwechselstörung. Die meist unbekannten Ursachen dieser Zustände werden durch einen Torpor oder eine Avidität des Gewebes, erklärt.

Hyperparathyreoidismus

Hypersecretion des Parathormons wurde bei *Adenomen* und bei diffuser *Hyperplasie* oder *Hypertrophie* der Nebenschilddrüsen beobachtet. Neben diesem primären Hyperparathyreoidismus sehen wir eine sekundäre Hyperplasie der Nebenschilddrüsen meist bei der chronischen Glomerulonephritis oder anderen Nierenkrankheiten auftreten wodurch das Bild der renalen Rachitis entstehen kann, eine Hyperplasie kann ebenso bei der echten Rachitis und der Osteomalacie schließlich auch bei seniler Osteoporose multiplem Myelom Knochenmetastasen maligner Geschwülste Osteogenesis imperfecta chronisch hypertrophierender Arthritis Acromegalie und der Marmorknochenkrankheit auftreten.

In den meisten Fällen (z. B. Nierenkrankheiten Rachitis Osteomalacie) handelt es sich um eine sogenannte kompensatorische besser gesagt eine reaktive Hyperplasie und weniger um eine Hyperfunktion.

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist die Funktionsstörung die die *Ostitis fibrosa cystica generalisata* die von Recklinghausensche Krankheit entstehen läßt.

Das Wesentliche dieser Erkrankung die vor allem Frauen (70% aller Fälle) befallt besteht in der vermehrten Ausscheidung von Parathormon. Aus diesem Grunde sollte der Ausdruck Hyperparathyreoidismus zur Benennung dieses Krankheitsbildes verwandt werden zumal die Knochenveränderungen unter Umständen auch ohne Hyperparathyreoidismus beobachtet werden können.

Das Parathormon ist entweder durch Adenome (in 80% der Fälle) oder durch Hypertrophie (in 14% der Fälle) der Nebenschilddrüsen verursacht. In 90% der Fälle wurde das Parathormon im Gewebe der Nebenschilddrüse, dem Thymus und retrosternal im Mediastinum gefunden.

Das Gewicht des Gesamtparenchyms der in der Regel vier Nebenschilddrüsen wird mit 0.10—0.14 g angegeben es kann im Falle der Hyperplasie bis zu etwa 19 g (d. h. mehr als das Hundertfache des Normalgewichtes der Drüsen) betragen. Adenome

Wie schon erwähnt finden sich im Knochen erhebliche Natrium- und Kaliumreserven, deren Menge 20—60 g Natrium im Gesamtskelett des Erwachsenen betragen soll. Die Bindung erfolgt wahrscheinlich an den Carbonatapatit (S. 865) (BENGTSSON und BERGERON (47), SUOHL (25a), EDELMAN und Mitarbeiter (48)). Beim Morbus Addison findet sich in der extracellulären Flüssigkeit eine Hyponatriämie, während das Knochengewebe, das nur eine besondere Form des Bindegewebes darstellt (*appendice du tissu conjonctif*) (LICHTWITZ (45)) einen stark vermehrten Natriumgehalt zeigt. Beim Addisonkranken verhält sich die Natriumverteilung so, als ob der Natriummangel der extracellulären Flüssigkeit (des Interstitium) sowohl durch Natriumbindung im Knochengewebe wie auch durch Natriumausscheidung durch die Niere entstanden wäre. Dieser Befund läßt daran denken, daß das „im Knochen“ abgelagerte Natrium nicht an den Carbonatapatit sondern an die Eiweißkörper der organischen Matrix gebunden ist, so wie man etwa im Verlauf des Ödemstadiums der Nephrose eine intracelluläre Natriumbindung vermuten kann (HILVERING (49)).

Knochenbildung und Mineralstoffwechsel im Knochen

Der Mineralstoffwechsel im Knochengewebe setzt sich aus einer Reihe von Vorgängen zusammen, die erst erfaßt werden konnten, nachdem die Methode der Markierung mit radioaktiven Isotopen es ermöglichte, das individuelle Schicksal eines bestimmten Stoffes im Organismus zu verfolgen, was mit den herkömmlichen chemisch analytischen Methoden unmöglich war. Bei den Untersuchungen, die mit den Isotopen ^{32}P und ^{45}Ca durchgeführt wurden (HEVESY (11a)), zeigte sich ein so ungewöhnlich rascher Anstieg der spezifischen Aktivität im Knochen, daß rechnerisch daraus hätte gefolgert werden müssen, daß in 24 Stunden 10—20% der vorhandenen Mineralsubstanzen durch neue ersetzt wurden. Eine solche Umsatzgeschwindigkeit ist nicht möglich. Die weiteren Untersuchungen haben die rapide Aufnahme in der Anfangsphase durch oberflächenchemischen Ionenaustausch erklärt und wir müssen deshalb im Mineralstoffwechsel des Knochens folgende Einzelvorgänge unterscheiden (WOLFE (50)).

Die „vitale Neubildung“ von Mineralsubstanz (Apposition) findet beim Wachstum und Umbau des Knochens statt. Der „vitale“ Abbau von Mineralsubstanz (Resorption) ist eine Voraussetzung für das Wachstum und für Form- und Strukturveränderungen des Knochens. Apposition und Resorption sind für eine gewisse Zeitspanne irreversible Prozesse, die mehr oder weniger unabhängig voneinander verlaufen bzw. sie erfolgen in einem Zeitabstand, der der Lebensdauer des entsprechenden Gewebes entspricht. Sie bedeuten Änderung der Form des Skelettknochens (BAVEN CARLSSON und LINDBLAD (51)).

Beim Ionenaustausch an den Grenzflächen der mineralischen Mikrokrystalle handelt es sich um einen physikalisch-chemischen Prozeß, einen „oberflächenchemischen Vorgang“, der sich zwischen der festen Phase, d. h. den Oberflächen der Mikrokrystalle und der flüssigen Phase, d. h. den im Plasma und Lymphe gelösten Elektrolyten der Knochenminerale abspielt.

Bei der Rekristallisation werden die Kristalle der tieferen Mikrokrystallschichten gelöst und durch Auskristallisation aus der umgebenden Lösung ersetzt. Dieser Prozeß ist eine praktisch schwer abzugrenzende Störung des reinen Ionenaustausches an den Grenzflächen.

Der isotonische Austausch des Phosphates und des Calciums des Knochens beträgt

Die Veränderungen, die wir in den übrigen Geweben sehen, sind entweder durch die unmittelbare Einwirkung des Parathormons auf das Gewebe oder durch ausfallendes $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ bedingt, oder sie sind schließlich Folgezustände dieser $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -Ablagerung. Bei der akuten Form des Hyperparathyreoidismus finden sich degenerative Veränderungen der Tubulusepithelien der Niere, im Herzmuskel und in der Magenschleimhaut; Calciumablagerungen („Kalkmetastasen“) finden sich in der Lunge und in den Arterienwänden.



Abb. 218 *Osteodystrophia fibrosa generalisata* (Engel von Recklinghausensche Krankheit)

47-jährige Frau Rippe. Fortgeschrittener Abbau des Knochens bei weitgehender Fibrose des Markes. Herdformige Hämosiderinablagerungen sind hier tiefschwarz dargestellt. Oben im Bild eine Cyste mit fibroser Wandauskleidung. Färbung: Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 63fach.

Die schwersten Veränderungen außerhalb des Knochensystems finden sich in den Nieren (etwa 50% aller Fälle) Nephrolithiasis ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -Steine), Pyelonephritis, Calciumablagerungen im Lumen der Tubuli und im peritubularen und interstitiellen Gewebe, mit interstitieller Fibrose und Schrumpfung. In seltenen Fällen wurde eine Kompression des Rückenmarks infolge Zusammenbruches eines entkalkten Wirbels beobachtet.

Die Skelettveränderungen kündigen sich durch manchmal nicht richtig gedeutete Symptome an: Schmerzen, die sehr heftig sein können, die in den Knochen, Gelenken oder in der Wirbelsäule lokalisiert werden (Fehl-diagnose: Arthritis), auffallende Weichheit der Knochen, Knochentumoren, Deformierungen (Kyphose), Spontanfrakturen, Watschelgang und Hinken. Manchmal erscheint als erste Veränderung ein Riesenzellentumor des Kieferknochens. Im allgemeinen ist der Umfang der Knochenveränderungen eher Ausdruck für die Dauer als für die Schwere der Erkrankung.

Die röntgenologischen Veränderungen sind nur in fortgeschrittenen Stadien eindeutig und dann meist nur an den langen Röhrenknochen zu beobachten, später folgen Veränderungen in den Wirbelkörpern, im Beckenknochen, Schädel, Kiefer-, Rippen-, Hand- und Fußwurzelknochen. Außerdem läßt sich eine allgemeine Kalkverarmung des gesamten Skelettes erkennen, die unabhängig von den lokalisierten Veränderungen besteht.

Die Corticalis der langen Röhrenknochen ist sehr dünn, die Struktur der Trabekel wird im Röntgenbild verwaschen oder die Markhöhle erscheint erheblich erweitert. Einzelne oder mehrere Cysten sind von einer dünnen Knochenschicht umgeben.

Weitere klinische Symptome sind Anorexie und atonische Obstipation, die wahrscheinlich durch die Hypercalcämie bedingt sind. Als Ausdruck einer akuten „Vergiftung“ mit Parathormon werden periodisch und anfallsweise auftretende Nausea mit Erbrechen und starken Leibscherzen gedeutet.

Calciferol ist in Wasser unlöslich in Öl etwas und in den Fettlösungsmitteln vollständig löslich. Die meisten der übrigen antirachitisch wirksamen Substanzen verdanken ihre Wirkung dem aktivierten 7 Dehydrocholesterin (Vitamin D₃) das sich vom Vitamin D₂ nur durch die andere Form der Seitenkette unterscheidet. Das 7 Dehydrocholesterin stellt das Provitamin dar das zusammen mit Cholesterin im tierischen Fett enthalten ist. Ultraviolettbestrahlung der Haut des Gefieders oder des Felles führen zur Aktivierung des 7 Dehydrocholesterins d. h. zur Bildung von Vitamin D₃.

Sowohl Vitamin D₂ als auch Vitamin D₃ wirken stark antirachitisch. Ihre Wirksamkeit ist aber bei verschiedenen Tierarten sehr verschieden.

Schließlich wurden durch Bestrahlung ihrer Provitamine noch die Vitamine D₄ und D₅ dargestellt die sich vom Calciferol nur dadurch unterscheiden daß bei D₄ und D₅ die Doppelbindung der Seitenkette fehlt und bei D₅ in der Seitenkette eine CH₃ Gruppe durch eine C₂H₅ Gruppe ersetzt ist. Vitamin D₄ und D₅ sind erheblich schwächer wirksam als D₂ und D₃ (Tab. 119).

Tabelle 119 Relative Wirksamkeit von D Vitaminen (nach LANG und RANKE)
Vergleichsbasis ist die Wirkung des Ergosterins die gleich 100 gesetzt wurde. Sie ist bei Ratt und Kuken nicht identisch (S. 655)

Vitamin	Provitamin	Relative Wirksamkeit	
		Ratt	Kuken
D ₂	Ergosterin	100	100
D ₃	Dehydrocholesterin	131	2500
D ₄	2 ⁿ Dehydroergosterin	10	200
D ₅	Dihydrostosterin	35	—

Ein Vitamin D₁ als chemisch definierte Verbindung existiert nicht. Eine Mischung von Lumisterin das erste Produkt nach dem Ergosterin in der photochemischen Reihe und wahrscheinlich eine stereoisomere Form des Ergosterins und Calciferol wurde ursprünglich für das reine Vitamin D gehalten und später unrichtigerweise mit Vitamin D₁ bezeichnet.

Die quantitative Wirkung der qualitativ gleich wirksamen Formen des Vitamins D kann nur durch die Beobachtung ihrer verhütenden oder heilenden Wirkung einer Rachitis nachgewiesen werden. Die Art ihrer Wirkung läßt sich deshalb am deutlichsten an den Folgen des Vitamin D Entzuges oder der Wirkung auf das künstlich herbeigeführte Krankheitsbild demonstrieren.

Physiologie des Vitamins D

Vitamin D wird ziemlich rasch im Dünndarm resorbiert wobei die Galle bzw. die Gallensäuren mitwirken müssen da nach Unterbindung und Durchschneidung des Ductus choledochus kaum mehr Vitamin D resorbiert wird (HEYMAN (81)).

Nach oraler Darreichung des Vitamins ist eine Resorption von seiner Konzentration und der Art des Lösungsmittels abhängig. Je konzentrierter die Vitaminlösung ist um so kleiner ist der genutzte Anteil und die Resorption ist um so besser je feiner verteilt das Vitamin in den Dünndarm gelangt. Bei kleinen Gaben von Vitamin D erscheinen etwa 20% im Stuhl. Im Harn Gesunder findet sich kein Vitamin D.

In unkomplizierten Fällen ist die Phosphatkonzentration des Serums niedrig (1 bis 25 mg% Phosphor bei Erwachsenen 35 mg% bei Säuglingen und Kindern) Die Hypophosphatämie wird weniger regelmäßig angetroffen da die Phosphatkonzen-

krankheitsbildes des primären Hyperparathyreoidismus gegen die sogenannte renale Rachitis oder, renale Osteitis fibrosa generalisata (ALBRIGHT (1a)) schwierig werden (S 897)

Die Phosphataseaktivität des Serums ist vermehrt und beträgt etwa 60 Bodansky Einheiten (normalerweise 65—25 Bodansky Einheiten) Die meist geringe Vermehrung der Phosphataseaktivität steht oft in auffallendem Gegensatz zu den Skelettveränderungen Dies ist wahrscheinlich dadurch bedingt daß die Phosphataseaktivität Ausdruck der Osteoblastentätigkeit ist die bei der Hyperparathyreose eher gering ist Im Harn erscheinen unverhältnismäßig große Calciummengen besonders dann wenn wenig Calcium und Phosphat zugeführt werden Unter solchen Umständen kann die Calciumausscheidung mit dem Harn die zugeführte Calciummenge übertreffen und kann 70—90% (normalerweise 15%) der Gesamtcalciumausscheidung betragen Der Organismus hat eine negative Calcium und Phosphatbilanz was sehr schnell demonstriert werden kann wenn man mehrere (mindestens drei) Tage nur wenig Calcium und Phosphat zuführt (etwa nur 0.1 g Calcium und 0.4 g Phosphor täglich) Im Gegensatz zu anderen Zuständen mit einer negativen Calcium und Phosphatbilanz (Rachitis Osteomalacie) erfolgen die Calcium und Phosphatverluste bei dem Hyperparathyreoidismus in charakteristischer Weise vor allem durch die Niere und weniger durch den Darm

Der Hyperparathyreoidismus ist eine in der Regel lang dauernde heimtückische Krankheit Nur selten tritt der Tod schnell ein Remissionen kommen vor Vollständige Heilung wurde nach chirurgischer Entfernung der Adenome oder des hyperplastischen Gewebes der Nebenschilddrüse gesehen

Entsprechend dem Vorherrschen verschiedener klinischer Erscheinungen lassen sich etwa vier Hauptformen des Hyperparathyreoidismus unterscheiden

Der klassische Hyperparathyreoidismus (VON RECKLINGHAUSEN) mit Schmerzen Spontanfrakturen Deformierung des Skelettes Knochencysten und Tumoren und allgemeiner Decalcifizierung

Die osteoporotische Form bei der keine besonderen Symptome auftreten und die Decalcifizierung des Knochensystems röntgenologisch praktisch die gleiche ist wie bei der Hyperthyreose der Osteomalacie und der Inaktivitäts oder der senilen Osteoporose

Die renale Form Hier können die Skelettveränderungen fehlen oder sehr gering sein, während das Nierensteinleiden die Pyelonephritis die Niereninsuffizienz ganz im Vordergrund stehen Röntgenologisch läßt sich unter Umständen eine Nephrocalcinose erkennen

Die intestinale Form kann wohl aber Parathormon bestehen in Nausea Erbrechen Prostration, Hämatemesis Darmblutungen und Durchfällen Schocksyndrom Niereninsuffizienz

Die Wirkung des Vitamins D auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel ist deshalb nicht leicht zu übersehen, weil eine Reihe von Wirkungen in Konkurrenz treten und reaktive Veränderungen der Nebenschilddrüsen ausgelöst werden.

Das Albright'sche Schema das FANCOVI (83) modifiziert hat, zeigt das vielfache Wechselspiel (Abb 216)

Das Verschwinden der Calciumausscheidung im Harn bei der Rachitis infolge der erhöhten Calciumverluste mit dem Stuhl ist der gleiche Vorgang wie das Verschwinden des Chlorides im Harn bei pylorospastischem Erbrechen oder im Verlauf schwerer Durchfälle. Beide Male wird durch die Nieren kein Calcium bzw. Chlorid ausgeschieden und auf diese Weise Calcium bzw. Chlorid eingespart.

Im Verlauf und als erstes Zeichen der Rachitis beobachten wir einen vermehrten Phosphatasegehalt des Blutes, jenes Enzyms, das immer dann vermehrt erscheint, wenn eine erhöhte Tätigkeit der Osteoblasten vorhanden ist. Vermehrung der Phosphataseaktivität und Schwere der Rachitis gehen etwa parallel.

Die Phosphatasekonzentration bleibt auch dann noch hoch, wenn nach Vitamin D Gaben die Calcium- und Phosphatkonzentration bereits wieder normal geworden sind. Sie ist erst Monate nach der klinischen Heilung der Rachitis normal. Der vermehrte Phosphatasegehalt des Blutes wird als kompensatorische Maßnahme („protective mechanism“) gedeutet.

Vitamin D und Parathormon

Vitamin D und Parathormon wirken in verschiedener Weise. Beide Präparate führen zu einem Anstieg der Calciumkonzentration im Blutserum. Das Parathormon wirkt spezifisch auf den Calciumgehalt des Serums und im Falle einer parathyreopriven Tetanie kann es die Phosphatkonzentration des Serums vermindern. Vitamin D bewirkt bei bestehender Rachitis einen Anstieg der erniedrigten Phosphatkonzentration des Serums, nur mit sehr großen Dosen dieses Vitamins kann man einen erhöhten Calciumgehalt des Serums erzielen. Parathormon vermehrt den Calciumgehalt des Serums durch Mobilisierung des Calciums im Knochen. Summarisch kann man den Unterschied zwischen den Wirkungen des Vitamins D und des Parathormons an ihren toxischen Wirkungen deutlich machen. Vitamin D führt eine Hypercalcification, Parathormon eine Decalcification herbei. Die Hypercalcification nach übermäßiger Vitamin D Zufuhr erfolgt indessen so, daß die Epiphyse auf Kosten der Diaphyse verkalkt und sich Kalkablagerungen in den Nierentubuli, den Blutgefäßen, dem Herzen, dem Magen und den Bronchien finden (S 912).

Die im Verlauf der Rachitis zu beobachtende Hypertrophie der Epithelkörperchen ist anscheinend eine Folge der rachitischen Erkrankung, da sich gezeigt hat, daß Injektionen von Parathormon die Heilung der Rachitis verzögern, die Entfernung der Epithelkörperchen die Entwicklung einer Rachitis schwieriger macht.

Vitamin D Bedarf

Eine Eigentümlichkeit des Vitamin D Bedarfes besteht darin, daß verschiedene Altersstufen große Unterschiede in ihrem Vitamin D Bedarf zeigen, daß aber auch innerhalb einer bestimmten Altersgruppe auffallend große individuelle Unterschiede im Bedarf bestehen.

Der Bedarf des Säuglings kann bestimmt werden als die Vitamin D-Menge, die bei adäquater Calcium- und Phosphorzufuhr eine ausreichende Calcium- und Phosphat

gehender Niereninsuffizienz vermindert. Innerhalb von 24 Stunden fällt die Calciumkonzentration des Serums auf normale oder subnormale Werte ab. Die Phosphataseaktivität wird erst nach Wochen bis Monaten normal. Die Skelettveränderungen schwinden, die Cysten bleiben jedoch bestehen, ebenso ändern sich die Kalkablagerungen im Gewebe nicht mehr (z. B. die Nephrocalcinose).

Eine postoperative Tetanie stellt die häufigste Komplikation der operativen Behandlung dar. Manchmal sehen wir bei einer Calciumkonzentration von noch $8 \text{ mg}\%$ tetanische Krämpfe auftreten. Anscheinend ist die Geschwindigkeit des Abfalles der Calciumkonzentration im Blut ähnlich wie die des Blutzuckers bedeutsam für das Auftreten von Krämpfen. Die Behandlung dieser Tetanie besteht zunächst in der Zufuhr von Calciumsalzen, die auch prophylaktisch erfolgen sollte, insbesondere wenn größere Teile der Nebenschilddrüse entfernt worden sind.

Später können Parathormon oder Dihydroxycholesterin gegeben werden. In der Periode der Recalcifizierung des Skelettes ist reichliche Zufuhr von Calciumsalzen (etwa $1\text{--}1,5 \text{ g}$ Calcium täglich) und von Phosphatverbindungen (etwa $0,75\text{--}1 \text{ g}$ Phosphor täglich) notwendig. Wenn die Knochenveränderungen besonders umfangreich sind, werden zweckmäßigerweise noch $3\text{--}5 \text{ g}$ Calciumphosphat (CaHPO_4) täglich zusätzlich gegeben. An Stelle von CaHPO_4 können Calciumgluconat oder Calciumlactat verordnet werden. Bei Bestehen einer Tetanie oder einer Hypocalcämie sollten Phosphatverbindungen nur sehr vorsichtig gegeben werden.

Renal bedingte Störungen des Calcium- und Phosphathaushaltes

Beziehungen zwischen schweren chronischen Nierenerkrankungen und Knochenveränderungen sind seit langer Zeit bekannt. Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit verschiedenartigen Beobachtungen, mit der Pathogenese und der Deutung dieser Befunde.

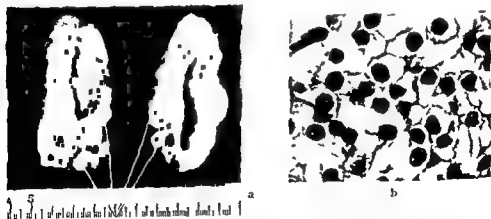
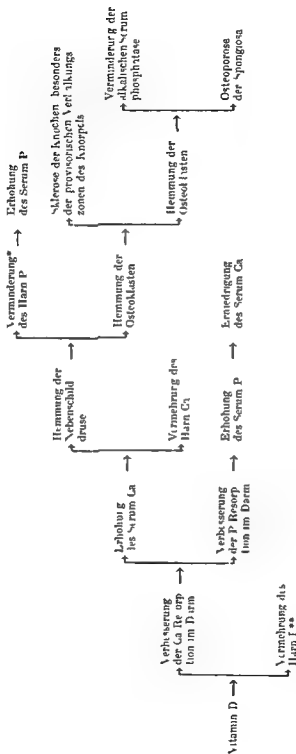


Abb. 219. Sekundäre renal bedingte knotige Epithelkörperchenhyperplasie. Niereninsuffizienz bei chronischer Glomerulonephritis. 19-jähriger Mann.

- a Die Epithelkörperchen auf der Rückfläche beider Schilddrüsenlappen sind weitgehend freipariert.
 b Im histologischen Präparat finden sich fast ausschließlich hyperaktive, wasserklare Hauptzellen. Färbung: Haematoxylin-Eosin. Vergrößerung: 1050fach.

Abb. 216 Schema der Wirkung des Vitamins D auf den Calcium und Phosphorstoffwechsel (nach FAYCOST)



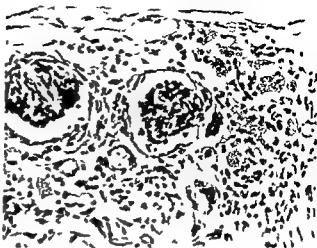
• Die Verminderung des Harn P im Anschluß an Vitamin D Gaben erfolgt *nur* bei Bestehen einer Rachitis weil unter diesen Umständen diese Wirkung auf den Phosphathaushalt überwiegt. Bei einem Patienten mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus führten große Dosen von Vitamin D zu vermehrter Phosphatausscheidung im Harn d. h. hier (im Schema **) wirkt das Vitamin D ähnlich wie das Parathormon. Diese Wirkung des Vitamins D auf die Phosphatausscheidung im Harn erfolgt unabhängig von seiner Wirkung auf die Calciumresorption im Darm (ALLENBURY und BRITENSTEIN).

intermediären Säuren erklärt, wofür aber ein eigentlicher Beweis fehlt. Wesentlich sind vielleicht auch hier, wie meist, die quantitativen Verhältnisse und die Zeit. Eine sehr geringe Einschränkung der Säure- und Ammoniakausscheidung der Niere kann praktisch nicht nachgewiesen werden, aber sie wird sich im Laufe der Zeit im Stoffwechsel auswirken.

Bei der hervorragenden „tubulären“ Insuffizienz (Abb. 220) liegt die Störung im wesentlichen im proximalen Abschnitt des Tubulus, so daß die Rückresorption der Aminosäuren, der Glucose und der Phosphate ungenügend oder aufgehoben ist. Die Ursache scheint in einem Mangel oder einer Unwirksamkeit eines spezifischen Enzyms, der Phosphatase, zu liegen (STOWERS und DENT (54), BAAR (55)).

Bei der „idiopathischen renalen Acidose“ (Nephrocalcinosis LIGHTWOOD-ALBRIGHT) (Insuffizienz des distalen Teiles des Tubulus) findet sich im Blut eine Hypophosphatämie, eine Hyperchlorämie und eine verminderte Alkalireserve, während der aus-

geschiedene Harn neutral oder alkalisch ist, kein oder nur wenig Ammoniak, dagegen viel Bicarbonat, enthält. Die bestehende Acidose erklärt sich aus der tubulären Insuffizienz der Niere, die keinen sauren Harn ausscheiden und kein Ammoniak bilden, somit keine Basen einsparen, kann. Die Ursache dieser Störung scheint in einem Mangel oder einer Unwirksamkeit eines spezifischen Enzyms, der Phosphatase, zu liegen, das die Reaktion des beschriebenen Cystinose im distalen Tubulusabschnitt verursacht werden, obwohl die stark vermehrte Bicarbonatausscheidung auch für dessen



a



b

Abb. 220 Niere bei Cystinspeicherkrankheit 18 Monate alter Junge

a Ablagerung stark lichtbrechender Cystinkristalle in Interstitium der Rinde. Färbung: Haematoxylin-Eosin. Vergrößerung 350fach.

b Herdförmige Verödung von Glomerulumschlingen mit starker bindegewebiger Verdickung der Bowmanschen Kapsel. Färbung: Haematoxylin-Eosin. Vergrößerung 168fach.

wurden bis zu einem Gewicht von 300 g gesehen. Im Falle der Hyperplasie (nicht bei den Neoplasmen!) besteht eine ungefähre Beziehung zwischen Größe und Funktion

wenn eine gesteigerte Epithelkörperchenaktivität beobachtet wird (z. B. in der Schwangerschaft bei chronischer Niereninsuffizienz). Die Tumoren sind nicht so gleichmäßig zusammengesetzt, doch kann auch hier nur eine Zellart (Hauptzellen, wasserhelle Zellen, oxyphile Zellen) vorherrschend sein.

Die verschiedensten Skelettveränderungen (allgemeine Demineralisation, lokalisierte Cystenbildung, Verdünnung der Corticalis des Knochens, Frakturen, Deformationen der Knochen) können vorkommen und im einzelnen in sehr verschieden starkem Ausmaß ausgeprägt sein (Abb. 217).

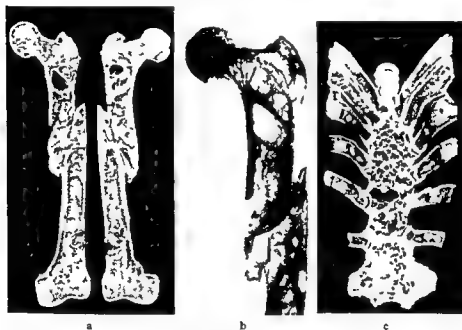


Abb. 217. *Osteodystrophia fibrosa generalisata* (Engel von Recklinghausensche Krankheit) 55-jährige Frau

- a) Oberschenkel mit bündig verheiltem Bruch und zahlreichen Cysten. Originalpräparat der ersten Beschreibung dieser Krankheitsbildes durch ENGEL (1864). (Aus der Sammlung des Pathologischen Institutes der Justus Liebig Hochschule Gießen.)
- b) Röntgenbild des gleichen Femurs.
- c) Sternum mit zahlreichen Cysten.

Histologisch sehen wir eine Vermehrung der Osteoklasten, Bindegewebswucherungen und Markfibrose. Bei den langen Rohrknochen ist der Hauptsitz der Veränderungen in der Diaphyse, während die Epiphyse nicht befallen ist oder nur eine geringe Osteoporose zeigt (Abb. 218).

Für die *idiopathische Hypercalcaemie der Säuglinge* (*idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive* * LIGHTWOOD) (LIGHTWOOD (65) PAYNE (66)) ist die Ursache heute noch nicht bekannt. Es ist möglich, daß eine verminderte Calciumausscheidung durch die Niere mit einer stark vermehrten Calciumresorption aus dem Darm oder eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D ursächlich eine Rolle spielt. Klinisch sehen wir Anorexie, Erbrechen, Obstipation und Muskelhypotonie, die als unmittelbare Folgen der Hypercalcaemie anzusehen sind. Erhöhung der Blutharnstoffkonzentration kann gleichzeitig beobachtet werden. Das klinische Bild erinnert an die *renale Acidose*, zu der aber keine Beziehungen bestehen sollen. In der Regel heilt die Krankheit spontan aus. Calciumarme Ernährung ist zu empfehlen (FERGUSON und MCGOWAN (67)).

Tabelle 120 Tabellarische Übersicht der wichtigsten Symptome der idiopathischen Hypercalcaemie (LIGHTWOOD) und der chronischen Hypercalcaemie (FANCONI-SCHLESINGER) nach LIGHTWOOD und STAPLETON

Idiopathische Hypercalcaemie der Säuglinge <i>idiopathic hypercalcaemia of infants with failure to thrive</i> (LIGHTWOOD))	Chronische Hypercalcaemie <i>chronic hypercalcaemia</i> (FANCONI-SCHLESINGER)
1 vorübergehende und gutartige Erkrankung ohne dauernde Schädigung der körperlichen oder geistigen Entwicklung	1 langdauernde Erkrankung mit erheblicher Störung der körperlichen und geistigen Entwicklung
2 normale Facies	2 Facies zeigt auffallend breiten Mund, dicke Oberlippe, Hypertelorismus, fliehendes Kinn
3 normaler Blutdruck, keine Herzgeräusche	3 Hypertension, Herzgeräusche
4 keine röntgenologischen Knochenveränderungen	4 das Röntgenbild zeigt eine Osteosklerose
5 in 20% der Fälle wurde eine renale Acidose beobachtet	5 renale Acidose wurde bisher nicht beobachtet
6 Ca-Konzentration des Serums 12–18 mg%, Harnstoffkonzentration des Serums etwa 10 mg%	6 Ca- und Harnstoffkonzentration des Serums ebenfalls erhöht

Die eigentümliche *chronische Hypercalcaemie mit Osteosklerose* *Hypercalcaemia with dwarfism and congenital malformations* (FANCONI und GIRARDET (68) SCHLESINGER, BUTLER und BLACK (69)) ist noch völlig ungeklärt. Sie wird durch folgende Symptome charakterisiert:

Persistierende Hypercalcaemie

Minderwuchs und geistiger Entwicklungsrückstand, Strabismus convergens

Mäßige Hyperphosphatämie

Nephrocalcinose und Störungen der Nierenfunktion, Proteinurie, erniedrigte

Harnstoffclearance, Hyperazotämie, Hypertension

Erhöhte Calcium-, wenig erhöhte Phosphatausscheidung mit dem Harn. Parathormongaben lassen die Phosphatausscheidung prompt ansteigen

Osteosklerose aller Knochen, besonders der Schädelsknochen

Leicht verminderte Alkalireserve

Schon früh stellen sich Polyurie und Polydipsie ein, da das Parathormon eine vermehrte Ausscheidung von Cl , HPO_4^- und Wasser bewirkt. Später können beide die Folge einer tubulären Schädigung sein, die in der Regel von einer Nephrocalcinosis herrührt (parathyrogener Pseudodiabetes insipidus).

Komplikationen von seiten der Nieren finden sich in 30—70% der Fälle von *Hyperparathyreoidismus*; sie sind im wesentlichen durch folgende Ursachen bedingt:

Ausfällung von $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ und Steinbildung im Nierenbecken mit anschließender Pyelonephritis

Kalkausfällung in den Harnkanälchen und im Interstitium (*Nephrocalcinose*) Entwicklung einer *Nephrosklerose*, Schrumpfung und Niereninsuffizienz. In manchen Fällen lassen sich diese Calciumablagerungen in der Niere rontgenologisch nachweisen.

Kalkausfällung in der Niere als Teil einer allgemeinen Kalkausfällung in verschiedenen Geweben mit *akutem Nierenversagen* innerhalb von Stunden oder Tagen. Diese Form des sehr *akuten Verlaufes des Hyperparathyreoidismus* ereignet sich sehr selten und der Tod tritt immer mit einem Kreislaufkollaps ein. Seine Ursache scheint durch erhebliche Natrium- und Chloridverluste mit dem Harn und *starke Exsiccose* bedingt zu sein.

Dieses letzte Krankheitsbild kann ohne jede nachweisbare Veränderung des Skeletts auftreten, wie überhaupt die Niereninsuffizienz Ausdruck der Schwere, die Skelettveränderung hingegen nur Ausdruck der Dauer der Erkrankung ist. Die Steinleiden der Niere sind in 0,3% der Fälle durch Hyperparathyreoidismus bedingt und die Symptome von seiten der Niere sind oft das erste klinische Zeichen dieses Zustandes.

Die zu beobachtende Müdigkeit und Muskelschwäche mit Hypotonie der Muskulatur sind ebenso wie die herabgesetzte elektrische Reizschwelle der Muskelnerven Folge der Hypercalcämie. Im EKG sehen wir eine Verkürzung des RT-Intervalles, das statt normalerweise 0,26—0,28 nur noch 0,22 sec betragen kann (bei der hypocalcämischen Tetanie sehen wir Verlängerungen auf 0,30—0,34 sec). Elektrolyt: besonders Natriumverluste führen zu Acidose, Exsiccose und nach vorübergehender Polyurie schließlich zu Oligurie mit Niereninsuffizienz (Hyperphosphatämie, Hyperazotämie, Acidose, nach Erbrechen auch Hypochlorämie).

Die charakteristischen *Veränderungen des Stoffwechsels* bestehen in

Hypercalcämie

Hypophosphatämie

vermehrter Calciumausscheidung im Harn

vermehrter Phosphataseaktivität

vermehrter Phosphatausscheidung

In typischen Fällen wurden Calciumkonzentrationen des Serums von 12,5 bis 29,4 mg% beobachtet; indessen sind Werte über 20 mg% sehr selten. Manchmal lassen nur wiederholte Calciumbestimmungen im Serum eine Hypercalcämie erkennen, da diese anscheinend nur in der Zeit des Skelettabbaues auftritt, die durch längere Latenzperioden unterbrochen werden können. Normale oder selbst erniedrigte Calciumkonzentrationen können nach Erschöpfung des Calciumdepots, besonders bei geringer Calciumzufuhr auftreten und das gleiche kann dann beobachtet werden, wenn die sich entwickelnde Niereninsuffizienz zu einer Hyperphosphatämie geführt hat.

diese Hypercalcaemie kann die gleichen Folgen haben wie die eines primären Hyperparathyreoidismus und dadurch leicht die ursprüngliche Krankheit maskieren. Werden unverhältnismäßig große Dosen Vitamin D verabfolgt, so resultiert ebenfalls eine Hypercalcaemie, besonders dann, wenn gleichzeitig reichlich Calcium zugeführt wird.

Dihydrotachysterin, ein Derivat des Ergosterins, bewirkt schon in therapeutischen Dosen einen Anstieg der Calciumkonzentration des Blutes. In seiner Wirkung ist es dem Parathormon insoweit ähnlicher als dem Vitamin D, als es größere Anstiege der Calciumkonzentration des Blutes und eine stärkere Vermehrung der Phosphatausscheidung im Harn bewirkt als das Vitamin D. Im Hinblick auf die Calciumresorption entspricht die Wirkung des Dihydrotachysterins eher der des Vitamins D.

Orale Gaben von löslichen Calciumsalzen lassen den Calciumgehalt des Serums im Verlauf von 2—3 Stunden auf ein Maximum ansteigen, in den folgenden Stunden fällt der Calciumgehalt zur Norm ab. Nach intravenöser Injektion steigt er innerhalb weniger Minuten auf ein Maximum an und fällt anschließend im Verlauf von 2—3 Stunden allmählich ab. Nach intramuskulärer Injektion wird das Maximum erst nach einer Stunde erreicht, der Abfall dauert ebenfalls etwa 2—3 Stunden.

Hypoparathyreoidismus und Zustände mit Hypocalcaemie

Die Tetanie bzw. die tetanischen Krämpfe sind das hervorstechendste Symptom des Hypoparathyreoidismus, aber die sogenannte Tetanie stellt nur ein Syndrom dar, dessen Ätiologie mannigfaltig ist. Die abnorm vermehrte Erregbarkeit des somatischen und vegetativen Nervensystems kann zu schmerzhaften tonischen Spasmen von Muskelgruppen oder selbst der gesamten Körpermuskulatur führen.

Die Übererregbarkeit geht einher mit Hypocalcaemie (Abnahme des ionisierten und des nicht diffusiblen Calciums im Serum), Hyperphosphatämie, Alkalose und Hypomagnesiämie. Die Hypomagnesiämie begünstigt die Entwicklung einer Tetanie dadurch, daß das Calcium an Stelle des Magnesiums an Phosphate gebunden wird. Wir unterscheiden die latente Tetanie mit Reflexübererregbarkeit und elektrischer Übererregbarkeit der peripheren Nerven und die manifeste Tetanie. Das wichtigste Symptom der latenten Tetanie besteht in der gesteigerten Reaktion der elektrisch gereizten peripheren Nerven.

Für klinische Zwecke ist die Kathodenöffnungszuckung die zuverlässigste Untersuchungsmethode. Tritt sie bei weniger als 5 mA auf, so liegt sehr wahrscheinlich eine latente Tetanie vor (*Erösches Phänomen*).

Bei den verschiedenen Tetanieformen ergibt die Bestimmung des Calciumgehaltes

für das Auftreten tetanischer Zeichen bestimmend ist, sondern auch darin, wie Magnesium- und Kaliumkonzentration hierauf Einfluß haben.

Wir können ätiologisch folgende Tetanieformen unterscheiden:

1 Tetanie durch Abnahme der Konzentration der Calciumionen

- a) parathyreoprive idiopathische und postoperative Tetanie,
- b) Säuglingstetanie, die meist mit Rachitis einhergeht,
- c) osteomalacische Tetanie,
- d) Tetanie der stillenden Mutter,

Wegen der Vielfalt der Erscheinungen des primären Hyperparathyreoidismus muß sich die Diagnose dieses Krankheitsbildes immer auf die oben erwähnten Stoffwechselveränderungen gründen nämlich: *Hypercalcaemie Hypophosphatämie, Calciurie und Phosphaturie bei geringer Calcium- und Phosphatzufuhr, vermehrte Phosphataseaktivität*

Fehlen zwei oder drei dieser Erscheinungen, so wird die genaue Diagnose schwierig und tatsächlich treten diagnostische Schwierigkeiten immer wieder bei den Fällen auf bei denen sich eine ausgeprägte Niereninsuffizienz entwickelt hat, da dann der Calciumgehalt des Serums normal oder sogar erniedrigt, die Phosphatkonzentration des Serums erhöht und die Calciumausscheidung im Harn niedrig sein kann.

Das multiple Myelom kann klinisch, chemisch oder röntgenologisch einen Hyperparathyreoidismus vortauschen. Es unterscheidet sich von diesem durch die andersartige Verteilung der Skelettveränderungen und durch die meist mit der Hypercalcaemie verbundene Hyperproteinämie, bei der besonders die Globulinfraktion vermehrt ist. Weiter ist die Phosphatkonzentration des Serums meist erhöht (Folge einer Niereninsuffizienz) und die Phosphataseaktivität nur selten vermehrt. Sehr stark vermehrte Calciumausscheidung im Harn bei bestehender Hypercalcaemie (in etwa 50% der Fälle auch Ausscheidung des Bence Jones'schen Eiweißkörpers) sind in der Regel zu beobachten. Eine sekundäre Vergrößerung der Nebenschilddrüsen ist beschrieben worden. In zweifelhaften Fällen kann allein die Untersuchung eines Knochenmarkpunktates das Bild klären.

Die diätetisch konservative Behandlung besteht im wesentlichen in der Zufuhr einer reichlich Calcium und Phosphat enthaltenden Nahrung eventuell in zusätzlichen Gaben von Calciumsalzen und Phosphaten. In manchen Fällen wird dadurch eine Besserung der Skelettveränderungen erzielt, die aber meist nur vorübergehender Natur ist.

Außerdem besteht aber die Gefahr der vermehrten Ablagerung von Kalksalzen in den Geweben. Die Behandlung des akuten Hyperparathyreoidismus besteht im wesentlichen in der intravenösen Zufuhr von Kochsalz und Glucoselösungen um die Natrium- und Chloridverluste zu ersetzen und die Nierenfunktion aufrecht zu erhalten.

Eine Dauerheilung kann allein durch chirurgische Behandlung erreicht werden, wenn die Lokalisierung und Identifizierung eines Nebenschilddrüsentumors gelingt, die in der Regel schwierig ist. Deshalb soll versucht werden, den Tumor vor der Operation zu lokalisieren. Im Röntgenbild zeigt sich gegebenenfalls eine Verkalkung der Nebenschilddrüsenkapsel oder die Kompression der Trachea oder des Oesophagus. Adenome sollen entfernt werden. Ist vorher schon normales Drüsengewebe entfernt worden, so soll soviel Gewebe zurückgelassen werden wie einer normalen Drüse entspricht. Bei Hyperplasie des Gewebes sollen etwa drei Viertel des funktionierenden Drüsenpaares entfernt werden.

Die Röntgentherapie ist bei der Behandlung der Nebenschilddrüsenadenome praktisch erfolglos gewesen. Trotzdem sollte ein Versuch mit ihr gemacht werden, wenn eine operative Behandlung kontraindiziert ist, wenn ein Tumor bei der Operation nicht gefunden wird und wenn man Adenomteile bei der Operation nicht entfernen konnte.

Wenige Stunden nach der Entfernung des erkrankten Gewebes tritt eine Besserung und deutliche Verminderung der Calcium- und Phosphatausscheidung mit dem Harn ein, ebenso ist die Harnmenge manchmal bis zur Anurie mit vorüber-

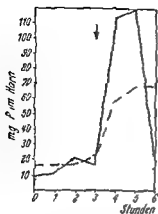


Abb 221 Phosphaturietest nach ELLSWORTH HOWARD (nach ALBRIGHT und REIFEYSTEIN (2a))

— echter Hypoparathyreoidismus
 --- Pseudohypoparathyreoidismus
 ···· gesund
 ↓ Parathyreoidextrakt 200 E i v

des Phosphaturietestes nach ELLSWORTH HOWARD (Abb 221)

ALBRIGHT erklärt die Krankheit durch ein Nichtansprechen der Nierentubuli auf das Parathormon. Es handelt sich also um ein Bild, wie wir es auch vom *pitressinresistenten Diabetes insipidus* („water baby“) her kennen (*Pseudoadrenokrinopathie*). Die bisher beobachteten Patienten fielen durch ihren Kleinwuchs, den gedrungenen Körperbau, das runde, volle Gesicht, Pachydermie und Oligophrenie auf SCHUPPACH und COLVOSTER (76). Haben diese Form deshalb als „hypoparathyreotischen Kretinismus“ bezeichnet. KLINKE (77) beobachtete fünf Kinder, die offenbar in diese Krankheitsgruppe gehören. Er kommt zu dem Schluß, daß das Krankheitsbild unter dem maßgeblichen Einfluß der Hypophyse steht und bezeichnet es deshalb

als „konstitutionelle hypophysäre Tetanie“, die erfolgreich mit Dihydrotachysterin behandelt wurde.

Die hier erwähnten Formen lassen sich noch nicht sicher gegeneinander abgrenzen.

Die Behandlung der akuten postoperativen Tetanie besteht in Zufuhr von Calciumsalzen und von Parathormon (subcutan oder intramuskular 10–50 E pro die). Bei chronischem Hypoparathyreoidismus kommt Parathormon kaum in Frage, weil das Präparat zu teuer ist, nur parenteral gegeben werden kann, nur kurze Zeit wirksam ist und der Organismus nach einiger Zeit gegen das Parathormon refraktär wird. Viel besser ist das Vitamin D oder das Dihydrotachysterin wirksam.

Zur Calciumtherapie können Calciumchlorid, Calciumlactat, Calciumcitrat oder Calciumgluconat oral, das Gluconat i m und das Chlorid oder das Gluconat intravenös gegeben werden.

Das Calciumchlorid enthält 30% das Lactat 18%, das Citrat 21% und das Gluconat etwa 9% Calcium. Calciumphosphat kann oral gegeben werden, ist aber infolge der Wirkung des Phosphations nur wenig wirksam.

Ein wesentlicher Bestandteil jeder Behandlung der parathyreopriven Tetanie ist die orale Calciumzufuhr, man gibt Erwachsenen viermal täglich 4 g Calciumgluconat oder 2 g Calciumchlorid, Calciumcitrat oder Calciumlactat.

Die Calciumsalze sollen etwa eine halbe bis drei Viertel Stunde vor einer Mahlzeit gegeben werden, da unter diesen Umständen die Resorption im Darm am besten gewährleistet ist. Calciumchlorid ist sicher das wirksamste Salz, da es gut resorbiert wird, führt aber leicht zu Reizungen der Schleimhaut, während das Gluconat lange Zeit genommen werden kann, ohne gastrointestinale Störungen hervorzurufen.

Treten Spasmen oder Krämpfe auf, so ist Calciumchlorid oder Calciumgluconat intravenös zu verabfolgen. Von der 10% Calciumchloridlösung können 10 bis 30 cm³ gegeben werden. Es ist unter allen Umständen darauf zu achten, daß lang

Dementsprechend sehen wir, daß sowohl verschiedene Namen für das gleiche Krankheitsbild verwendet werden, als auch ein bestimmter Ausdruck verschiedene Krankheitsbilder umfaßt. (*renale Rachitis*, *renaler Zwergwuchs*, *Osteonephropathie*, *renale Ostitis fibrosa generalisata* u. a. m.) Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse können wir verschiedene Formen voneinander abgrenzen

Die „*renale Rachitis*“ bei „*glomerularer Niereninsuffizienz*“ („*renale Ostitis fibrosa generalisata*“ ALBRIGHT) kommt bei

chronischer Nephritis vor, wenn vorwiegend die Glomerula erkrankt sind und die NH_4^+ Bildung in den Nieren stark eingeschränkt oder aufgehoben ist. Dadurch ist die Möglichkeit, durch die Nierentätigkeit Bären einzusparen, erheblich verringert.



Abb 219c *Renale Osteomalacie und Ostitis fibrosa bei Niereninsuffizienz in der Folge einer chronischen Glomerulonephritis 19-jähriger Mann*. Gesteigerte Knochenresorption durch Osteoklasten. An mehreren Stellen Aushöhlung von Knochenbalkchen und Füllung der Lucken durch Fasermark. Färbung: Haematoxylin-Eosin. Vergrößerung 86fach.

bedingen (Abb 219a, b), wodurch schließlich das Bild der „*renalen Ostitis fibrosa cystica*“ entstehen kann („*hyperphosphatämische renale Rachitis*“ FANCONI) (Abb 219c).

Die „*renale Rachitis*“ bei „*tubularer Niereninsuffizienz*“ (*Insuffizienz des proximalen Anteils des Tubulus*) wurde zunächst als hypophosphatämischer, nephrotisch-glucosurischer Zwergwuchs (FANCONI) beschrieben. Später wurde erkannt, daß es sich bei diesem Krankheitsbild um die chronische Aminoacidurie (*Lignac-Fanconi Disease*, *Debré de Toni Fanconi Syndrom*, *Cystinose*, *Cystinspeicherkrankheit*, *renale Rachitis mit Aminoacidurie*) handelt.

Im Harn des kranken Kindes — die Erkrankung wird nur sehr selten bei Erwachsenen beobachtet — finden sich Aminosäuren, die normalerweise nicht oder nur in sehr geringen Mengen ausgeschieden werden (*Cystin*, *Lysin*, *Arginin*). Frühzeitig stellen sich Polyurie, Isostenurie, Albuminurie und Glucosurie von renalem Typus ein. Das Wachstum ist vermindert.

Die Decalcifizierung kann in der vermehrten Phosphatausscheidung und in der Acidose liegen (verminderte Alkalireserve), die sich deshalb entwickeln kann, weil der Harn meist alkalisch ist, d. h. die Fähigkeit der Nieren, schwache Säuren

zu Hypocalcämien und *Hyperphosphatämien* neigt. Dabei tritt die Hyperphosphatämie vor der krampfauslösenden Hypocalcämie auf. Die Hyperphosphatämie könnte als Folge des Erythrocytenabbaus und ungenügender Phosphatausscheidung durch die Nieren entstehen (FREUDENBERG (79)), was als „Folge einer Reifestörung oder einer geburts-traumatischen Schädigung der Zentren für die Regulation des Calcium und Phosphatstoffwechsels“ angesehen werden kann (FANCONI). Diese Tetanie ist im allgemeinen gutartig und geht nach entsprechender Behandlung mit Calciumpräparaten (2–5 cm³ 10% Calciumgluconat) i. v. oder i. m. und bei Bedarf Luminalnatriumgaben ohne Folgen schnell vorüber.

Die *Frühspasmophilie* unterscheidet sich von der Neugeborenentetanie klinisch nur durch die Zeit ihres Auftretens im zweiten Lebensmonat (BUCHS (80)), auch für sie gilt, daß zunächst die Hyperphosphatämie und dann die Hypocalcämie eintritt. Die Ursache der Erkrankung ist ungeklärt (Hyperphosphatämie bei unvermitteltem Umsetzen des Säuglings auf die phosphatreiche Kuhmilch und Phosphatretention infolge physiologischer Niereninsuffizienz? Echter Hypoparathyreoidismus?).

Die Behandlung ist die gleiche wie oben, muß aber meist länger durchgeführt werden.

Die *rachitogene Tetanie* (Spasmophilie des Säuglings) wird durch Vitamin D Mangel und ungenügende Calciumaufnahme herbeigeführt. Meist besteht gleichzeitig eine Rachitis. Sie tritt meist nach dem ersten Trimenon auf, ihre Häufigkeit zeigt eine plotzliche Zunahme im fünften Lebensmonat, erreicht im sechsten Monat ihr Maximum und fällt dann sehr schnell bis zum Ende des ersten Jahres ab. Der Calciumgehalt des Serums ist vermindert, besteht gleichzeitig eine Rachitis, so ist der Phosphatgehalt des Serums meist erniedrigt, besteht keine Rachitis, so kann der Phosphatgehalt des Serums normal oder erhöht sein. Die Calcium- und Phosphatbilanz ist negativ, da ungewöhnlich große Calcium- und Phosphatverluste mit dem Stuhl erfolgen. Die Serumphosphataseaktivität ist meist vermehrt.

Die Behandlung besteht in Gaben von Vitamin D (Vitamin D Stoß 15 mg) und Calciumsalzen per os (3–4 g Calciumchlorid täglich) über mehrere Tage. Im Beginn der Behandlung ist Milch aus der Ernährung zu streichen. Bei bestehenden Krämpfen werden Calciumgluconat (5–10 cm³) intramuskular oder intravenös und Narcotica (Luminalnatrium) gegeben.

Die *osteomalacische Tetanie* beruht ebenfalls auf Vitamin D- und Calciummangel. Sie tritt bei Erwachsenen mit Osteomalacie auf und ist als Gegenstück der Spasmophilie des Säuglings anzusehen. Sie begegnet uns im Winter oder erst im Frühling bei Erwachsenen, die unter besonders ungünstigen Klima- oder Ernährungsverhältnissen leben müssen („Schuster“-, „Schneider“-Tetanie).

Schwangerschaft und Stillzeit bedingen einen erheblichen Mehrbedarf an Calcium, so daß unter diesen Umständen ebenfalls Calciummangelzustände und Tetanien auftreten können.

Muskelkrämpfe, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Parästhesien im Bereich der Extremitäten weisen auf eine latente Tetanie hin.

Die Tetanie, die im Verlauf chronischer Steatorrhoen auftritt, ist die Folge mangel-

mangelhafte Fettresorption beeinträchtigt. Die Behandlung muß auf diese Ursache

estorte Rückresorption im proximalen Tubulus spricht Die Glomerulusfunktion dieser Nieren scheint nicht verändert Die Calcium-, Kalium- und Phosphatausscheidung durch die Niere ist vermehrt Die vermehrte Phosphatausscheidung ist wahrscheinlich die Folge einer reaktiven Hyperfunktion der Epithelkörperchen auf die Hypocalcämie Die vermehrte Produktion des Parathormons herabsetzt die HPO_4^{--} -Rückresorption und führt zur Phosphatdiurese Daher kommt es zu osteomalacischen Veränderungen zur „renalen Rachitis“ Treten zu den osteomalacischen Erscheinungen Pseudofrakturen hinzu, so spricht man auch vom „Milkman-Syndrom“

Bei längerem Bestehen entwickelt sich sehr wahrscheinlich aus der idiopathischen renalen Acidose eine Nephrocalcinose, mit der charakteristischen medullären Verkalkung (Calciumablagerungen vorwiegend in den Tubuli und im Interstitium) BOUTOURLINE-YOUNG (56) DOXIADIS (57), GABRIELSEN (58))

Es ist möglich daß Übergänge zwischen dem Lignac Fanconi Syndrom und der renalen Acidose bestehen (WEBER (59)) Jedenfalls ist auffallend daß sowohl die renale Acidose und Nephrocalcinose wie auch das Lignac Fanconi Syndrom beide erfolgreich mit hohen Dosen Vitamin D und reichlichen Gaben von Natriumcitrat behandelt werden konnten (BICKEL und Mitarbeiter (60), HOLT und McINTOSH (15a))

FANCONI und GIRARDET (61) konnten bei einem 2½-jährigen Knaben und dessen Mutter eine Störung der Phosphatausscheidung als einzige Funktionsstörung der Niere beobachten (*Familiärer persistierender Phosphatdiabetes mit vitamin D resistenter Rachitis* (FANCONI GIRARDET)) Bei diesem Knaben bestand gleichzeitig eine „vitamin D resistente Rachitis“ Es handelt sich hier offenbar um eine pathologische Durchlässigkeit der Nieren für Phosphate, die zu einer Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie führt Diese Erkrankung wurde von FANCONI als Phosphatdiabetes bezeichnet, da anscheinend eine isolierte Störung der Phosphatrückresorption im proximalen Tubulusabschnitt des Nephrons bestand, die, wenn sie mit renaler Glucosurie und Aminoacidurie kombiniert ist, das Bild der oben bereits geschilderten Lignac Fanconischen Erkrankung ergibt

Ähnliche Beobachtungen konnte FANCONI in der Literatur wiederfinden (ALBRIGHT und Mitarbeiter (62) HOLT (63))

Es lassen sich folgende für den *Phosphatdiabetes* charakteristische Züge feststellen
Fehlen des Anstiegs des Serumphosphates nach der üblichen Vitamin D Gabe
Absolut und relativ erhöhte Phosphatausscheidung im Harn
Familiartät, unter dreißig Fällen der Literatur sind mehr als zehn familiär (McCLUNE (64))
keine Hypercalcämie

Die Kinder vertragen außerordentlich große Mengen Vitamin D, wobei die rachitischen Knochenveränderungen nur eine geringe Besserung erfahren Die Fanconischen Patienten erhielten wöchentlich zweimal 600000 IE Vitamin D und im Verlauf von vier Monaten 16 Vitamin D Stöße, im ganzen etwa 20 Millionen IE Vitamin D

Hypercalcämien mit und ohne renale Störungen

Die derzeitigen Kenntnisse des Calcium und Phosphatstoffwechsels gestatten nicht immer, den Ort der Störung zu beschreiben, so daß es für gewisse Formen ratsam erscheint, sie unter einem Leitsymptom zusammenzufassen

Erholung Es ist nur selten notwendig, die Alkalose mit Salzsäure oder Ammoniumchlorid zu behandeln In solchen Fällen gibt man drei bis viermal täglich 1–2 g Ammoniumchlorid oder täglich auf mehrere Mahlzeiten verteilt 250 cm³ 0,1 n Salzsäure

Bei Tieren wurden tetanische Zustände infolge *Magnesiummangels* beobachtet (,Gras-Tetanie der Rinder, die auf Wiesen weiden, deren Gräser zu wenig Magnesium enthalten)

stimmte Vergiftungen (Atropin, Strichnin usw.) dürfen nicht mit Tetanie verwechselt werden

Hypocalcämien, die in der Regel nicht mit Tetanie einhergehen, sehen wir bei *Hypoproteinämien* im Verlauf eines *nephrotischen Syndroms* bei Verschlaußikterus oder anderen kachektischen Zuständen Die Hypoproteinämien bedingen eine Verminderung des an das Serumalbumin gebundenen Calciums Das diffusible Calcium ist nicht vermindert und daher sehen wir auch bei so niedrigen Calciumkonzentrationen im Serum wie 5,7 mg% keine Tetanie auftreten

Bei der chronischen Glomerulonephritis begegnen uns in den letzten Stadien der Erkrankung erhöhte Phosphatwerte von 5–6 mg% aller Calciumwerte aber auch durch gleichzeitig bestehende Hypoproteinämien bedingt

Rachitis

Von dem gestörten Allgemeinbefinden der Muskelschlaffheit den Zeichen nervöser Übererregbarkeit und den Veränderungen am Knochensystem sind letztere, d. h. die Störung des Calcium und Phosphatstoffwechsels am auffallendsten Das Vorhandensein von Vitamin D ist eine notwendige Voraussetzung für die normale Verkalkung des Knochens, während die Verkalkung bei in vitro Versuchen auch ohne Vitamin D erfolgt Sind in der Nahrung keine ausreichenden Mengen Vitamin D vorhanden, dann entwickelt sich beim wachsenden Säugling eine Rachitis und beim Erwachsenen eine Osteomalacie Die Entwicklung dieser Krankheitsbilder wird weitgehend von der Wachstumsgeschwindigkeit des Organismus und der Calcium und Phosphataufnahme beeinflusst

Neben dem Vitamin D Mangel scheint die Ernährung insofern von Einfluß, als im ersten Jahr des Lebens 1 g und weniger schwer an Rachitis erkranken können, während im zweiten Jahr 2 g und mehr schwer an Rachitis erkranken können. Zudem besteht aber sicher noch ein konstitutioneller Faktor, der die Schwere dieser Erkrankung maßgeblich ist, da nicht alle Kinder in gleicher Weise gegenüber einem Vitamin D Mangel empfindlich sind.

Chlorid und Gesamtbasen im Serum normal
 Vitium cordis congenitum
 Synostose der Schädelnähte mit Microcephalie
 Gutartiger Verlauf

Im Anschluß an die erste Beschreibung dieses Krankheitsbildes sind noch weitere ähnliche Formen beschrieben worden (Dawson und Craig (70))

Es wurden Fälle beobachtet die diese Krankheit als schwere Form der von Lightwood beschriebenen, idiopathic hypercalcaemia of infants with failure to thrive erscheinen lassen (Lowe Henderson, Park und McGreal (71)) Beide Krankheitsbilder lassen zwar deutliche Unterschiede erkennen (Tab 5) (Lightwood und Stapleton (72)) aber es erscheint nicht ausgeschlossen daß sie ineinander übergehen können

Das *Milktrinkersyndrom* *Milk Alkali Syndrom* (Burnett Syndrome (73)) zeigt Hypercalcämie ohne Hypercalciurie Hypophosphatämie Calcinose (Nephrocalcinose Nierensteine und besonders Augenveränderungen) und Niereninsuffizienz mit Azotämie und evtl erhöhter Alkalireserve Es ist wiederholt bei Patienten beobachtet worden die lange Zeit Milch und resorbierbare alkalische Salze aufgenommen haben wie sie zur Behandlung von Magenulcera üblich sind (z B Sippy powder aus CaCO_3 und MgO oder NaHCO_3 , MgCO_3)

Klinisch fällt bei diesen Patienten zunächst eine Anorexie Widerwillen gegen Milch Übelkeit Erbrechen und auffallende Müdigkeit auf

Das Krankheitsbild ist nicht immer leicht von einem primären Hyperparathyreoidismus zu unterscheiden bei dem sich infolge Nephrocalcinose oder Pyelonephritis mit Nephrolithiasis sekundär eine Niereninsuffizienz entwickelt hat Der entscheidende Unterschied liegt darin daß beim *Milk Alkali Syndrom* bei bestehender Hypercalcämie die Hypercalciurie fehlt und daß durch Absetzen der Alkaligaben und der sehr calciumreichen Milch bzw durch Verabfolgung einer calciumarmen Kost innerhalb von 5—15 Tagen der Calciumgehalt des Serums normal wird und innerhalb von Monaten die Erkrankung im allgemeinen verschwindet Es ist noch nicht entschieden ob eine primäre Nierenschädigung die eine verminderte Calciumausscheidung durch die Niere bedingt Voraussetzung für die Entwicklung des Milk Alkali Syndroms ist oder ob die bestehende Alkalose zu einer entsprechenden Nierenschädigung führt

Man hat daran gedacht (Creery (74)) daß zwischen dem Milk Alkali Syndrom der Erwachsenen und der idiopathischen Hypercalcämie des Säuglings Beziehungen bestehen könnten

Eine erhebliche symptomatische Hypercalcämie kann gelegentlich bei einer Thyreotoxikose beobachtet werden so daß klinisch das Bild eines Hyperparathyreoidismus entsteht (Rone und Boles (75)) Die Behandlung der Thyreotoxikose läßt die Erscheinungen verschwinden

Maligne Geschwülste des Skelettes Leukämien das multiple Myelom (Kahlersche Krankheit) akute Knochenatrophie wie sie durch polymyokretische Lahmungen oder Immobilisierung in Gipsverbänden entstehen kann Morbus Schramm-Besnier Bock schließlich linderdauernde asphyktische Zustände die mit einem erhöhten Kohlendioxidgehalt des Blutes einhergehen (chronische Emphyseme interstitielle Pneumonie der Frühgeborenen Herzinsuffizienz) können zu Hypercalcämien führen In all diesen Fällen ist die Hypercalcämie Folge der ursprünglichen Erkrankung aber

und die passageren und chronischen Hypercalcämien (FARCONI SCHLESINGER) eine gemeinsame Erklärung erhalten und die Unterschiede zwischen diesen Erkrankungen wurden mehr oder weniger gradueller Natur und Ausdruck des verschiedenen Ausmaßes der Störung eines Enzymsystemes sein.

Die histologischen Veränderungen im wachsenden Knochen, die bei der rachitischen Erkrankung zu beobachten sind (Abb. 222) lassen sich wie folgt charakterisieren.

Während des Wachstums erfolgt eine fortlaufende Proliferation der Knorpelzellen an der Epiphysenseite und eine fortlaufende Degeneration der reifen Knorpelzellen an der Diaphysenseite. In diese degenerierenden Zellen dringen gleichmäßig zahlreiche Kapillaren und Osteoblasten ein, die die Ablagerung von Knochensubstanzen bewirken und damit das Knorpelgewebe ersetzen.

Bei der Entwicklung der Rachitis besteht die erste Abweichung von der normalen Entwicklung im Aufhören der degenerativen Prozesse im Bereich der reifen Knorpelzellen und dementsprechend erfolgt kein Einsprossen von Kapillaren und Osteoblasten. Der Epiphysenknorpel wächst, wird dicker, da die Proliferation anhält. Die Verdickung ist unregelmäßig, da die degenerativen Vorgänge nicht gleichzeitig überall aufhören.

Da Kapillaren und Osteoblasten fehlen, erfolgt keine Kalkablagerung und der neugebildete Knochen hat während der rachitischen Erkrankung eine sogenannte Osteoidstruktur.

Die entscheidende morphologische Veränderung der rachitischen Erkrankung besteht im Ausfall der Verkalkung des wachsenden Knochens, deshalb manifestieren sich die Veränderungen dort am deutlichsten, wo das schnellste Wachstum erfolgt und die Meinung „Ohne Wachstum keine Rachitis“ wird den klinischen Tatsachen durchaus gerecht, auch wenn experimentelle Untersuchungen dem nicht ganz entsprechen. Der atrophische Säugling hat keine Rachitis, während Überfütterung die Rachitiserkrankung begünstigt. Im allgemeinen sehen wir die Rachitis frühestens im dritten und kaum über den achtzehnten Lebensmonat hinaus auftreten. Das Geschlecht scheint dabei keine Rolle zu spielen. Dies ist insofern bemerkenswert, als die Spätrachitis und die Säuglingstetanie vor allem Knaben, die Osteomalacie nur selten das männliche Geschlecht befallt.

Die chemische Analyse des rachitischen Knochens ergibt einen verminderten Gehalt an Calcium, Phosphat und Carbonat und einen vermehrten Gehalt an Magnesium und organischer Substanz (normalerweise verhält sich die Menge der Asche zu der organischen Knochensubstanz wie 3:2, im rachitischen Knochen ist das Verhältnis 1:2 oder 1:3).

Bei der Heilung der Rachitis erfolgt die Verkalkung des osteoiden Gewebes an der Stelle, wo sie hätte einsetzen müssen, wenn eine Rachitis nicht bestanden hätte. Dies erfolgt in der Höhe der obersten Knorpelstufe und nicht an der Grenze des Knorpels und der Diaphyse. Da auf Remissionen Rezidive folgen können, sehen wir gelegentlich mehrere Verkalkungslinien bis zur endgültigen Heilung auftreten. Der Calcium- und Phosphatgehalt des Serums schwankt in den verschiedenen Stadien der Erkrankung beträchtlich. Er wird von der Calcium- und Phosphataufnahme beeinflusst. Bei der üblichen Ernährung des Säuglings mit Milch ist die Calciumkonzentration des Serums normal und die Phosphatkonzentration auf 1–3 mg% erniedrigt, das gleiche gilt für die Phosphatester in den Erythrocyten. Bei beginnender Heilung, insbesondere wenn bei niedriger Calcium- und hoher Phosphatzufuhr inadäquate Mengen Vitamin D gegeben werden, kann die Calciumkonzentration des Serums

- e) Tetanie infolge ungenügender Calciumresorption im Darm (Sprue, Coeliakie, Durchfallserkrankungen mit Fettstühlen)
- f) Pseudohypoparathyreoidismus
- g) Tetanie infolge Ausfällung des Calciums
Citrat, Oxalat und Phosphattetanie

2 Tetanie bei Alkalose Hyperventilations- Bicarbonat- und Magen-Tetanie

3 Tetanie infolge von Magnesiumverlusten

- a) durch experimentellen Magnesiumentzug
- b) Gras-Tetanie der Rinder

Klinisch begegnen wir dem *Hypoparathyreoidismus* (*Parathyreoprive Tetanie*) in zwei Formen der *postoperativen Tetanie* wie sie nach Thyreoid- oder Parathyreoidektomie vorkommen kann und der *idiopathischen Form* die spontan auftritt.

Vielleicht existiert eine dritte Form die durch Hamorrhagien oder Entzündungen im Bereich der Nebenschilddrüsen hervorgerufene Insuffizienz der Drüse.

Bei der postoperativen Tetanie handelt es sich entweder darum daß tatsächlich zufällig zuviel Nebenschilddrüsen-Gewebe entfernt wurde oder daß eine vorübergehende Schädigung der Drüsenfunktion durch das Operationstrauma eingetreten ist (Blutung, Quetschung, ungenügende Blutversorgung). In diesen Fällen sind die Erscheinungen nur vorübergehender Art.

Der idiopathische Hypoparathyreoidismus verläuft fast immer chronisch und seine mannigfaltige Ätiologie ist nicht immer leicht zu erkennen.

Die charakteristischen Stoffwechselveränderungen der parathyreopriven Tetanie bestehen in

Hypocalcämie

Normale oder erhöhte Phosphatkonzentration des Serums

Verminderte Calcium- und Phosphatausscheidung im Harn und positive Calcium- und Phosphatbilanz

Normale Aktivität der Serumphosphatase

Normales Säuren-Basen-Gleichgewicht

Fehlende Skelettveränderungen

Das wichtigste Merkmal ist die Calciumkonzentration des Serums die bei der latenten Tetanie etwa 7—8 mg% bei der manifesten Tetanie 4—6 mg% beträgt.

Indessen besteht keine strenge Parallele zwischen der Calciumkonzentration des Serums und der neuromuskulären Übererregbarkeit die wie schon erwähnt durch noch andere Faktoren beeinflusst wird. Von diesen spielt die Phosphatkonzentration des Serums die oft auf 5—10 mg% erhöht ist die größte Rolle. Der normale oder erhöhte Phosphatgehalt des Serums, die positive Calcium- und Phosphatbilanz, die normale Phosphataseaktivität und das Fehlen von Skelettveränderungen gestatten die Unterscheidung der parathyreopriven von der Vitamin D-Mangel-Tetanie.

Mit *Pseudohypoparathyreoidismus* werden Zustände bezeichnet bei denen die Nebenschilddrüsenfunktion normal ist aber die Erfolgsorgane (target organs) wie die Nieren und die Knochen auf das normal gebildete Parathormon nicht oder nur ungenügend ansprechen (non response). Dementsprechend ist der wesentliche Unterschied gegenüber dem echten Hypoparathyreoidismus der negative Ausfall

Spatrachitis und Osteomalacie

Beobachten wir eine Rachitis bei älteren (4—16 Jahre alten) Kindern so sprechen wir von *Spatrachitis*. Ätiologie und Pathogenese sind für beide Formen gleich nur in der Symptomatologie und den histologischen Knochenveränderungen sehen wir entsprechend den etwas anderen Wachstumsverhältnissen Unterschiede.

Mangel an Vitamin D und ungenügende Calcium und Phosphataufnahme führt beim Erwachsenen zur *Osteomalacie*, die die Rachitis des Erwachsenen darstellt. Die Unterschiede zur Säuglingsrachitis ergeben sich daraus, daß das Skelettwachstum abgeschlossen ist und daher die charakteristischen rachitischen Veränderungen in der provisorischen Verkalkungszone fehlen. Alle Knochen des Skeletts sind weicher als bei der Rachitis, ihr Mineralgehalt ist erheblich vermindert, während der Magnesiumgehalt im Gegenteil meist vermehrt ist. Die Röntgenuntersuchung zeigt eine allgemeine Demineralisierung des Skeletts. Im Serum ist die Calcium- und Phosphatkonzentration vermindert, gleichzeitig wird mit dem Stuhl Calcium und Phosphat vermehrt ausgeschieden. Die Veränderungen im Calciumstoffwechsel sind meist deutlicher ausgeprägt als die im Phosphatstoffwechsel. Gelegentlich entwickelt sich eine Tetanie, die Weichheit der Knochen führt u. a. zu sehr starken Deformierungen des Skeletts. Die Osteomalacie wird heute in zivilisierten Ländern nur noch in besonderen Notzeiten beobachtet, durch Zufuhr von Vitamin D, Calcium und Phosphat heilt sie prompt aus.

Rachitis und Osteomalacie können auch dann entstehen, wenn nicht die Zufuhr sondern die Resorption von Calcium und Vitamin D im Darm gestört ist, wie dies bei der Coeliakie des Kindes der Fall ist. Bei Störungen des Gallenabflusses (Gallengangverschluss oder Gallenblasenfistel) in den Darm entsteht ebenfalls durch fehlende oder gehemmte Resorption des Vitamins D Rachitis oder Osteomalacie.

Die *Osteomalacie* unterscheidet sich eindeutig vom *Hyperparathyreoidismus*.

Bei dieser Krankheit ist die Calciumkonzentration des Serums normal oder wenig erniedrigt. Die Calciumausscheidung mit dem Harn ist nicht vermehrt, dagegen werden große Mengen Calcium und Phosphat mit den Faeces verloren.

Die Knochenveränderungen ähneln der osteoporotischen Form des Hyperparathyreoidismus nur bei oberflächlicher Betrachtung, die Fibrose ist sehr gering, die Trabekel haben bereits osteoide Säume und man findet nur wenig Osteoklasten.

Die *Osteomalacie* reagiert prompt auf entsprechende Zufuhr von Calcium, Phosphat und Vitamin D, die den Ablauf einer Hyperparathyreose nicht günstig beeinflussen.

Osteoporose

Bei der *Osteoporose* handelt es sich nicht um eine Störung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels oder um einen Vitamin D Mangel, sondern um eine Knochenkrankung infolge ungenügender Bildung der organischen Knochenmatrix auf Grund hormonaler Störungen. Die Verkalkung des osteoiden Gewebes ist normal (COOKE (90)).

D Hypervitaminose

Übermäßige Vitamin D Zufuhr bewirkt einen Anstieg der Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum, die Verkalkung in der provisorischen Verkalkungszone erfolgt schneller und intensiver. Wird die etwa tausendfache therapeutische Dosis gegeben, so verkalkt die Epiphyse auf Kosten der Diaphyse. Die Calcium- und Phosphat

sam (2—3 cm³ pro min) injiziert wird. Die Wirkung tritt innerhalb weniger Minuten ein, dauert aber nur etwa 1—2 Stunden an, so daß die Injektionen drei bis viermal täglich wiederholt werden müssen. Zweckmäßig ist es gleichzeitig Calciumpräparate oral oder intramuskulär zu geben. Werden 10—20 cm³ Calciumgluconat in 10% Lösung intramuskulär gegeben, so tritt die Erhöhung der Calciumkonzentration im Blut nach 15—30 Minuten ein und hält etwa 4—8 Stunden an, so daß man durch tägliche zweimalige Injektion gegebenenfalls das Auftreten einer Hypocalcämie vermeiden kann.

Da jede vermehrte Phosphatzufuhr im Stadium des Hypoparathyreoidismus den Bedarf an Calcium und Parathormon erhöht, ist es zweckmäßig, die tägliche Phosphataufnahme auf 0,3—0,6 g zu reduzieren. Deshalb kann Milch, obwohl sie viel Calcium enthält, die Tetaniesymptome verschlimmern bzw. die Wirksamkeit des Parathormons vermindern, da ein Liter Milch etwa 0,82 g Phosphor enthält. Aus diesem Grunde ist es nicht ratsam, in diesen Fällen Milch oder Milchprodukte als eine Calciumquelle bei der Calciumzufuhr zu wählen und aus dem selben Grunde pflegt der Padiater die Milch aus der Diät des spasmophilen Säuglings für einige Tage zu streichen.

Die Behandlung mit Vitamin D erfordert ziemlich große Dosen, 50 000—300 000 IE täglich oder 15 mg Vitamin D₂ in alkoholischer Lösung einmal wöchentlich. Besser wirkt das Dihydrotachysterin, das per os gegeben wird. Die Dosierung des Dihydrotachysterin richtet sich nach dem Grad der Hypocalcämie. Im Beginn oder bei kurzfristiger Behandlung werden im allgemeinen 4—5 mg Dihydrotachysterin genügen. Für die Dauerbehandlung empfiehlt es sich, täglich 1 mg zu geben. Dihydrotachysterin erhöht die Calciumresorption im Darm (diese Wirkung stimmt mit der des Vitamins D überein) und die Phosphatausscheidung im Harn (diese Wirkung stimmt mit der des Parathormons überein). Seine Wirkung auf den Calciumgehalt des Serums ist etwa ebenso stark wie die des Parathormons, weshalb bei seiner Anwendung der Serumcalciumgehalt sorgfältig kontrolliert werden muß. Gegebenenfalls kann man sich mit der Sulkowitch Probe begnügen (Zusammensetzung der Lösung für die Sulkowitch Probe: 2,5 g Oxalsäurekristalle, 2,5 g Ammoniumoxalat, 5 cm³ Eisessig ad 150 cm³ Wasser). Zur Durchführung der Probe werden 2—3 cm³ der Lösung mit der doppelten Menge Harn versetzt. Erscheint dabei keine Trübung, so ist kein Calcium im Harn enthalten, d. h. die Calciumkonzentration im Serum ist wahrscheinlich kleiner als 7,5 mg%. Eine feine wolkige Trübung deutet auf normalen Calciumgehalt des Serums, während ein milchiger Niederschlag auf eine Hypercalcämie hinweist.

Auch Thyreoidin erhöht den Calciumgehalt des Serums, indem es bei bestehendem Hypoparathyreoidismus die Mobilisierung von Calcium im Knochen beschleunigt. Lactose begünstigt durch Säurebildung im Darm die Calciumresorption.

Wenn schwere Krämpfe auftreten, ist die Verwendung von Narcotica zu empfehlen.

Krampfkrankheiten mit Störungen des Calciumhaushaltes ohne Hypoparathyreoidismus

Vorübergehend fällt in den ersten drei Lebenstagen die Calciumkonzentration ab und die Phosphatkonzentration steigt an. Ob diese physiologische Variation einen Hinweis auf die Ursache der *Neugeborenentetanie* gibt, bleibt fraglich. ALBRIGHT hat deshalb auf eine etiologische Definition verzichtet (DRAKE und Mitarbeiter (7b)). Jedenfalls beobachten wir, daß das *Neugeborene* in den ersten Lebenstagen

plaste und Caries des Milchgebisses während das Gebiß des Erwachsenen kaum durch einen solchen Mangel geschädigt wird. Der Zahn des Erwachsenen stellt kein vollkommen reaktionsloses Gewebe dar, die Untersuchung mit Phosphorisotopen und die bekannte Tatsache, daß Radium, das sich ja ähnlich wie Calcium verhält, auch im Zahn des Erwachsenen abgelagert wird, haben die Möglichkeit gegeben zu berechnen, daß 1% des Phosphatgehaltes des menschlichen Zahnes im Verlauf von 250 Tagen durch Phosphat der aufgenommenen Nahrung ersetzt wird. Deshalb kann nicht angenommen werden, daß der Zahn des Erwachsenen keinen Stoffwechsel mehr zeigt, aber es ist sicher, daß dieser sich nur sehr träge und ungleich langsamer als der Calcium- und Phosphatstoffwechsel der Knochen vollzieht. Blei wird im Zahn abgelagert.

des bleibenden Gebisses

Bemerkenswerterweise scheint die tägliche Zufuhr geringer Mengen von Fluor (1 mg Fluor täglich) in Form des NaF prophylaktisch wirksam zu sein und die Entwicklung der Zahnkaries zu verhindern (DRUM (102) HARTENSTEIN (103) von KREIDENSTEIN (104)).

Pathologische Verkalkungen

Verkalkungen können unter verschiedenen Bedingungen beobachtet werden und man kann folgende Formen unterscheiden:

Metastatische Verkalkung

Dystrophische Verkalkung

Calcinose

Arterienverkalkung

Steinbildung (Nieren, Gallen, Speichelstein)

Heterotope Knochenbildung

Eine Veränderung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels findet sich nur bei der metastatischen und dystrophischen Verkalkung, vielleicht auch bei der Calcinose.

Unter *metastatischer Verkalkung* (Abb. 223) verstehen wir die Ablagerung von Calciumsalzen in Geweben, die keine vorausgehenden regressiven Veränderungen erkennen lassen, besonders befallen werden die Epithelien der Nierentubuli, die Magenschleimhaut im Bereich der sauresecremierenden Drüsen, die Lungen (Alveolarwände und Gefäße).

Weniger häufig sind die Lungenvenen, selten die peripheren Arterien, die Trachea und die Leber befallen. Im Verlauf der Ostitis fibrosa können wir eine besonders aus-

Die Verkalkung betrifft vorzugsweise solche Gewebe (Nieren, Magen, Lungen u. a.) sauren seern, wobei die Zellen selbst verhältnismäßig alkalisch werden. Bei dieser Reaktion wird das Calcium und Phosphat des Blutplasmas als Calciumphosphat ausgefällt. Ganz allgemein wird eine solche Ausfällung durch folgende Veränderungen begünstigt oder herbeigeführt:

Steatorrhoe gerichtet sein. Zusatzliche Vitamin D und Calciumzufuhr per os oder parenteral ist notwendig.

Werden lösliche Oxalate parenteral gegeben, so entwickelt sich eine Hypocalcämie infolge Ausfällung des Calciums als unlösliches Calciumoxalat und eine Tetanie (*Klee-sal vergiftung*). Eine Tetanie tritt auch nach parenteraler Zufuhr von löslichen Citraten auf (z. B. Natriumcitrat bei Austauschtransfusionen mit Citratblut) ohne daß sich dabei indessen eine Hypocalcämie entwickelt. In diesem Fall entsteht das schwach ionisierte Calciumcitrat, d. h. die Menge der die Erregbarkeit des Nervensystems regulierenden Calciumionen wird vermindert. Nach intravenösen Gaben von alkalisch reagierenden Dinatriumphosphatlösungen sehen wir ebenfalls Hypocalcämie, Hyperphosphatämie und Tetaniesymptome. Die in gleicher Weise geübte Zufuhr von sauer reagierenden Mononatriumphosphatlösungen vermindert ebenfalls die Calciumkonzentration des Serums. Tetaniesymptome treten aber deshalb nicht auf, weil durch die Erhöhung der Wasserstoffkonzentration im Blut die Ionisierung des Calciums vermehrt wird.

Im allgemeinen verhalten sich die Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum gegenläufig; daher geht jeder Anstieg der Phosphatkonzentration im Serum mit einer erhöhten neuromuskulären Erregbarkeit einher, die dadurch entsteht, daß die Phosphate ebenso wie die Bicarbonate und Citrate die Calciumionisation vermindern. Die bei fortgeschrittenen Fällen von Niereninsuffizienz auftretenden Tetanien sind echte Phosphattetanien, da infolge der Phosphatretention und des Anstiegs der Phosphatkonzentration im Blut sich eine Hypocalcämie entwickelt. Gleichwohl treten unter diesen Umständen Krämpfe deshalb selten auf, weil gleichzeitig eine Acidose besteht.

Wie bereits ausgeführt, wird jede Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration die Erregbarkeit auch dann verändern, wenn die Calciumkonzentration konstant bleibt. Der durch eine Alkalose ausgelösten Tetanie begegnen wir

nach ungewöhnlich großer Zufuhr von Alkali, meist Natriumbicarbonat

nach langer dauernder Hyperventilation, die den Partialdruck des Kohlendioxids in Alveolen und Blut vermindert (die Hyperventilation sehen wir bei Hysterie, bei bestimmten Encephalitisformen, bei gewissen Lungenkrankheiten; außerdem kann sie willkürlich geübt werden).

und nach wiederholten ausgiebigen Magenspülungen oder anhaltendem Erbrechen (*Magen-Tetanie*). Sie führen beim Pylorusspasmus des Säuglings oder einem andersartigen hochsitzenenden Verschuß des Darmkanals, die sehr großen Salzsäureverluste zu Hypochlorämie und entsprechen erhöhtem Bicarbonatgehalt des Serums, d. h. zu Alkalose.

Die Bicarbonat- und die *Magen-Tetanie* sind durch ihre Anamnese und durch folgende blutchemische Daten charakterisiert:

Erhöhte Alkalireserve, Hypochlorämie, Hypohydrie (erhöhtes pH) und normale Calciumkonzentration des Serums.

Die Hyperventilationstetanie zeigt folgende Daten:

Erniedrigte Alkalireserve, Hypohydrie (erhöhtes pH), normale Calciumkonzentration des Serums, alkalischen Harn mit niedriger Ammoniakkonzentration.

Die Behandlung dieser Zustände ergibt sich aus ihrer Pathogenese und Ätiologie. Hochsalzgalen, die die Normochlorämie wieder herstellen, führen sehr schnell zur

oberen Extremitäten, besonders an den Fingern, und wird infolge seiner Ähnlichkeit mit den „Gichtknoten“ auch als „Kalkgicht“ bezeichnet. Diese Erkrankung findet sich in jedem Alter.

Die *Calcinosis universalis* tritt am häufigsten in den ersten zwanzig Lebensjahren auf. Hier finden sich nicht nur Kalkablagerungen in der Haut, sondern weit verbreitet auch subcutan, im Bindegewebe des Muskels, der Sehnen, der Fascien und der Nerven, selten in den Lymphknotenkapseln. Wird auch die Muskulatur befallen, so sprechen wir von *Myositis ossificans*. Die Ätiologie dieser Krankheit ist unbekannt. Der Calcium- und Phosphatgehalt des Serums ist normal, doch findet sich eine deutliche Neigung zu vermehrter Calcium- und Phosphatretenion.

Der Verlauf der Krankheit ist chronisch, wobei sowohl Remissionen wie Verschlimmerungen auftreten. Spontanheilung ist in seltenen Fällen beobachtet worden. Die circumscripte Form bedingt kaum Störungen, dagegen führt die universale Form nicht nur zu Bewegungsstörungen, sondern auch durch Zerfall des Gewebes zu Ulceration, die zu lokalen Infektionen oder Sepsis führen können. Eine befriedigende Behandlung besteht derzeit nicht, Versuche, das Calciumphosphat durch Herbeiführen einer Acidose, durch Parathormongaben, Verminderung der Calciumzufuhr und Gabe von Natriumbiphosphat zu mobilisieren und zu entfernen, blieben ohne Erfolg. Das gleiche gilt für allgemein wirksame Behandlungsmethoden wie Heliotherapie, Insulin, Acetylcholin und Pilocarpin.

Magnesiumstoffwechsel

Über die Bedeutung des Magnesiumstoffwechsels, insbesondere über Beziehungen zwischen Störungen des Magnesiumstoffwechsels und bestimmten Krankheitsbildern ist bis heute nur wenig bekannt geworden. Magnesium findet sich sowohl in den Erythrocyten (5,4—7,8 mg in 100 cm³) als auch im Plasma (1,8—3,6 mg in 100 cm³).

Physiologische Bedeutung des Magnesiums

Magnesium kommt sowohl in den Zellen als auch in der extracellulären Flüssigkeit vor, die Hauptmenge findet sich in den Knochen und im Muskelgewebe. In der Knochenasche beträgt sein Gewichtsanteil 0,5—0,7%. Sowohl in vivo wie in vitro ließ sich zeigen, daß ein Überschuß an Magnesium die Verkalkung des Knochengewebes hemmt.

Magnesium ist in die Wirkungsweise zahlreicher Fermentsysteme eingeschaltet, die den intermediären Stoffwechsel des Phosphates und der Kohlenhydrate

nicht gegeben werden. Die Muskellähmung (induktion, an einem pr.

Da die Phosphatrückresorption bei der Rachitis gestört ist, die Aminosäuren als Phosphatverbindungen rückresorbiert werden sollen (STOWERS und DENT (87)), erscheint es naheliegend, an eine Störung der Aminosäurerückresorption zu denken. Die Aminoacidurie schwindet nach Behandlung mit Vitamin D, so daß eine unmittelbare Wirkung des Vitamins D auf die Rückresorption der Aminosäuren wahrscheinlich ist, während ein Einfluß des Parathormons bzw. eines Hyperparathyreoidismus, bei dem die Phosphatausscheidung deutlich vermehrt ist auf die Aminosäurenausscheidung nicht nachweisbar ist (JOYNS (86)).

Ob die Aminoacidurie durch eine erhöhte Aminosäurenkonzentration im Blut (z. B. bei Oligophrenia phenylpyruvica (Phenylbrenztraubensäure Oligophrenie)), („overflow mechanism“), oder durch verminderte Rückresorption in den Tubuli bedingt ist, fast immer handelt es sich um erblich bedingte Krankheiten (Beispiel Cystinurie), bei der die Funktion bestimmter Enzymsysteme gestört erscheint. Wenn das Vitamin D (und auch das Vitamin C, JOYNS und HUISMAN (88)) für die Funktion dieser Enzymsysteme notwendig ist, dann wurde der „konstitutionelle Faktor“ bei der Ätiologie der Rachitis genauer zu definieren sein.

Die erhebliche Störung im Enzymsystem wäre mehr oder weniger ausgeprägt und konnte durch mehr oder weniger große Dosen von Vitamin D kompensiert werden. Damit wurden die „verschiedenen“ Formen der „Rachitis“, die gewöhnliche Rachitis, der nephrotisch glucosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis (Lignac-Fanconische Krankheit), der Phosphatdiabetes (FALCONI und GIRARDET)



a

b

Abb. 222. Längsschnitt durch die Knorpel-Knochen-Grenze einer Rippe bei Rachitis. 8½ Monate alter Junge.

a. Starke Verbreiterung der Knorpelwucherungszone mit spindelförmiger Auflagerung der Knorpel-Knochen-Grenze. Der Abbau des Knorpels vom Diaphysenmark her ist gestört. Färbung: Haematoxylin-Eosin. Vergrößerung 16fach.

b. Schematische Zeichnung: Störung der enchondralen Verknöcherung bei Rachitis (aus ROTTER W. Pathologisch-histologischer Kurs 1949, Seite 65).

- Kungl Fysiografiska Sällskapet i Lund Forhandlingar 23 (1953) 1 — 52 KARCHER H
 Langenbecks Arch klin chir und Dtsch Zschr Chir 270 (1953) 1 — 53 NELWISS
 W E S S E R M A N N J M A M B I R I R I Chem 109 (1954) 227 — 232
 .
 .
 60 BICKEL H SAAR H S ASTLEY R DOUGLAS A A FINCH E HARRIS H und
 HARVEY C C Acta Paediatr 40 (1951) 1 — 5
 GIRARDET P Helvet paediat
 und BLOONBERG E Amer J
 Pediatrics 61 (1953) 500 — 504
 .
 .
 Med 40 (1953)
 Childh 27 (1953)
 — 68 FANCONI
 CHLESINGER B
 BUTLER V und BLACK J Helvet paediat Acta 7 (1952) 335 — 70 DAWSON J M P
 und CRAIG W S Lancet 1 (1952) 974 — 71 LOWE K G HEYDERSON J L PARK
 W W und MCGREAL D A Lancet 2 (1952) 101 — 72 LIGHTWOOD R und STAPLETON
 T Lancet 2 (1953) 255 — 73 BURNETT C H COMMONS R R ALBRIGHT F und
 HOWARD J E England J Med 240 (1949) 787 — 74 CERRY R D H Lancet 2
 (1953) 17 — 75 ROSE E und DOLES F
 76 SCHUPBACH V und COURVOISIER B
 K Mschr f Kinderhk 99 (1951) 145
 und CASTLEMAN B Annals Int Med 12 (1939) 1751 — 79 FREIDENBERG E pers
 Mitteilung 2 Teil von S Buchs (80) — 80 BUCHS S Ann Paediatr 194 (1955) 264 —
 81 HEYMANN W J Biol Chem 118 (1937) 371 — 82 GRAB W Mschr Kinderhk 101
 (1953) 163 — 83 FANCONI G Schweiz med Wschr (1951) 908 — 84 ZWEYMÜLLER E
 Helvet paediatr Acta 10 (1955) 237 — 85 HILGERLAND H Helvet paediatr Acta 10
 (1955) 244 klin Wschr 34 (1956) 1212 — 86 JONKIS J H P Helvet paediatr Acta 10
 (1955) 245 — 87 STOWERS J V und DENT C E Quart J Med 16 (1947) 25 —
 88 JONKIS J H P und HUISMAN T H Pediatrics 14 (1954) 238 — 89 HARTYFF
 G O Schweiz med Wschr (1951)
 91 DEBRÉ R und BRISSAUD J
 und DE CHASTONAY E Helvet
 Zschr Kinderhk 9 (1953) 4 — 9
 9 (1953) 47 — 95 SVOBODA W
 Österr Zschr Kinderhk 9 (1953)
 Berlin Göttingen Heidelberg 1953 — 98 ZOLLNER V Dtsch Med Wschr 79 (1953)
 128 — 99 McLEAY F C und HASTINGS A B Ann J med Sc 193 (1953) 601 —
 100 SARTORI E Helvet paediatr Acta 10 (1955) 110 — 101 STIMMING H J und
 MARING H Arztl Wschr 11 (1956) 279
 102 HARTZSTERN H J Kinderarztl Pr
 T S Arch Kinderhk 11 (1956) 859 —
 101 637.

abfallen, die der Phosphate ansteigen und sich eine Titanie entwickeln. Gelegentlich, besonders bei Frühgeburten, sehen wir die Calcium- und Phosphatkonzentration des Serums erniedrigt.

Wird dem Rachitiskranken Vitamin D gegeben, so setzen die Heilungsvorgänge sehr schnell ein. Histologisch können die ersten Zeichen schon nach 24—48 Stunden nachgewiesen werden.

Die Bedeutung des Sonnenlichts ergibt sich aus der Wirkung seiner ultravioletten Strahlen auf das 7-Dehydrocholesterin in der Haut, womit auch die verschiedene geographische und jahreszeitliche Rachitishäufigkeit erklärt ist. Mensch und Säugetiere vermögen 7-Dehydrocholesterin zu bilden (LANG (97), LANG und HANKE (193)). Aus diesem Grunde kann die Rachitis streng genommen nicht zu den Vitaminosen gezählt werden.

Prophylaxe und Behandlung der Vitamin D Mangelzustände

Mit Beginn der neunten Lebenswoche sollen zur Prophylaxe täglich etwa 400 I.E. 800 I.E. Vitamin D₃ gegeben werden. (Der Bedarf ist wahrscheinlich geringer (S. 888).)

Hat sich eine Rachitis entwickelt, so reicht unter Umständen die prophylaktische Dosis von 500—600 I.E. Vitamin D zur Behandlung nicht aus. Es müssen etwa 1000 I.E. Vitamin D täglich gegeben werden. mit dieser Dosierung erreicht man auch bei schwerer Rachitis innerhalb von drei bis vier Wochen meist ein Verschwinden der rachitischen Symptome.

Bei rachitischen Frühgeburten müssen oft 10000—20000 I.E. täglich gegeben werden, um die Rachitis zu heilen, und in manchen besonders refraktären Fällen sind täglich 60000 I.E. oder mehr erforderlich. Sind die akuten Erscheinungen abgeklungen, so kann die tägliche Dosis reduziert werden.

Die Angaben über die Vitamin D Dosierung sind wenig einheitlich, und andere Autoren geben höhere Dosierungen an.

Die „Vitaminstoß-Behandlung“ (HARNAPP (89)) wird vor allem in Deutschland (besonders auch bei der Behandlung der Tetanie) geübt. Hierbei werden 10—15 mg Vitamin D₃ per os auf ein bis drei Tage verteilt gegeben oder die gleiche Menge injiziert.

Patienten mit Rachitis, bei denen die übliche Vitamin D Behandlung erfolglos bleibt (*Vitamin D resistente Rachitis*), sollten zunächst mit Injektionen oder Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht behandelt werden, da immer die Möglichkeit einer ungenügenden Resorption des Vitamins aus dem Magendarmkanal besteht. Außerdem muß aber daran gedacht werden, daß es sich um einen renal bedingten Hyperparathyreoidismus oder besondere Rachitisformen (s. oben) handeln kann.

Der beste Weg, den Erfolg einer antirachitischen Therapie zu verfolgen, ist die Methode der wiederholten Bestimmung der Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum. Ist die Calciumkonzentration normal und steigt die Phosphatkonzentration auf 5 mg% in 100 cm³ Serum an, so ist die Vitamin D Behandlung erfolgreich. Bei der üblichen Behandlung wird dies etwa in zehn Tagen erreicht. Nach einem Vitamin D Stoß sind diese Veränderungen meist schon am fünften oder sechsten Tage eingetreten. Ohne Kontrolle der Calcium- und Phosphatwerte und ohne Röntgenkontrolle ist eine Kontrolle der Vitaminwirkung schwierig, da die klinische Besserung zunächst weniger deutlich in Erscheinung tritt (langsameres Zurückgehen der Deformationen der Knochen, Besserung der Muskelfunktion usw.).

bilanz wird negativ und wir sehen, *metastatische Verkalkungen*. Dieser Prozeß ergreift meist die Nierentubuli, das Herz, die Blutgefäße, die Bronchien und den Magen. Diese Organe zeigen ebenso wie die Leber Reizung und Degeneration. Die Tiere verlieren schnell an Gewicht, zeigen starke Durchfälle und sterben im Verlauf von 5 bis 14 Tagen. Werden kleinere Dosen gegeben, dann kann das Tier überleben und die beschriebenen Veränderungen bleiben für wenigstens etwa 6 Monate bestehen. Wird eine sehr wenig Calcium und Phosphat enthaltende Diät gegeben, so ist es möglich, die Verkalkung zu verhindern, während die degenerativen Vorgänge eintreten.

Bei Menschen sind die Folgen von Vitamin D Überdosierung verschiedentlich beobachtet worden (DEBRÉ und BRISSAUD (91), FAYLOU und CHASTONEY (92)).

Eine genauere Untersuchung konnte infolge schwerer Unglücksfälle 1951 in Österreich durchgeführt werden, wo einige 20 Kinder versehentlich über Tage und Wochen 1—3 Millionen IE Vitamin D₂ täglich erhielten.

Die Zeichen der Vitamin D Überdosierung sind Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Durst, Obstipation, Fieber, Bauchschmerzen, Conjunctivitis, auffallende Blässe, Müdigkeit, gelegentliche Durchfälle, Krämpfe (RIZICZKA (93), BOLTZ und WOLKART (94)).

Im Röntgenbild sehen wir abnorme Kalkablagerungen in der Wachstumszone der Rohrknochen, d. h. in der Metaphyse und gleichzeitig Kalkverarmung bis zur diffusen Osteoporose der Diaphyse, kalkhaltige periostale Appositionen, Kalkablagerungen in der Falx cerebri und dem Tentorium cerebelli und Weichteilverkalkungen, Gefäße, periartikulares Gewebe, Lungen und Nieren (SWOBODA (95)).

Im Serum findet sich eine Hypercalcaemie, erniedrigte Serumphosphatase, leichte Hyperphosphatämie, Hyperproteinämie mit relativer Hypoalbuminämie und Verminderung der γ -Globulinfraktion. Diese Veränderungen sind nicht immer gleichzeitig vorhanden (KOLBL (96)).

Solange keine Niereninsuffizienz besteht, braucht die Giftwirkung des Vitamin D nicht so sehr gefürchtet zu werden. Das beste Zeichen dafür, daß Gefahr besteht, ist das Verhalten der Calciumkonzentration im Serum. Ist diese größer als 12 mg%, so muß die Medikation abgebrochen oder die Dosierung vermindert werden. Die Phosphatwerte des Serums steigen nicht so schnell an. Es scheint, daß die metastatische Verkalkung schon beginnt, ehe die Calciumkonzentration im Serum erhöht ist. Eine gute Möglichkeit, die Vitamin D Wirkung zu kontrollieren, stellt die Harnanalyse dar. Nach sehr großen Vitamindosen steigt die Calciumkonzentration im Harn erheblich an und es können Kalkzylinder erscheinen.

Die Behandlung der D-Hypervitaminose muß natürlich in der Unterbrechung der Vitamin D Zufuhr bestehen. Weiter muß die Calciumzufuhr so gering wie irgend möglich gestaltet und reichlich Flüssigkeit (evtl. als parenterale Infusion) zugeführt werden. Ist der Phosphatgehalt des Serums erhöht, so ist auch die Phosphatzufuhr mit der Nahrung möglichst niedrig zu halten. Außerdem kann man durch Gabe von Aluminiumhydroxyd die Phosphatreabsorption im Darm vermindern. Der Patient soll sich viel bewegen, damit nicht eine Inaktivitätsatrophie des Knochengewebes, den Calcium und Phosphatgehalt des Serums weiter erhöht (ALBRIGHT und REIFENSTEIN).

Calcium- und Phosphatstoffwechsel der Zähne

Hypoparathyreoidismus kann zu ungenügender Verkalkung des Dentins und Hypoplasie des Zahnschmelzes führen. Tierversuche machen es wahrscheinlich, daß das Vitamin D in ausreichender Menge vorhanden sein muß, um Störungen der Zahnentwicklung zu vermeiden. Vitamin D-Mangel bedingt ungenügende Verkalkung. Hypo-

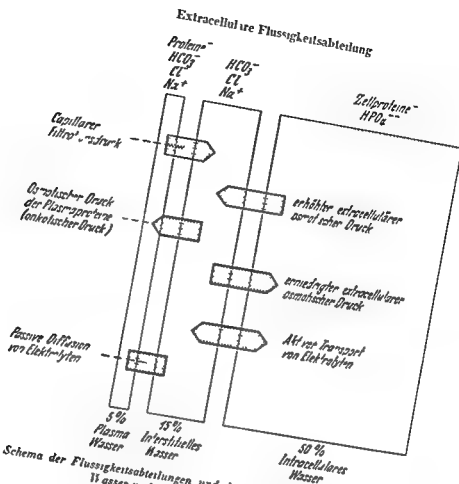


Abb 22a. Schema der Flüssigkeitsabteilungen und der Faktoren, welche die Verteilung von Wasser und Elektrolyten beeinflussen

Die extracelluläre Flüssigkeitsabteilung stellt die wässrige Umwelt der Zelle dar, das milieu interieur von CLAUDE BERNARD, in dem die Zelle leben und ihre Funktionen ausüben kann. Sie bildet auch das verbindende Medium zwischen den Zellen und den Organen, die den Austausch mit der äußeren Umwelt besorgen, den Lungen, den Nieren, der Haut und dem Magendarmkanal. Die extracelluläre Abteilung wird weiter aufgeteilt in das Plasma, d. h. die intravasculäre Fraktion, und in die interstitielle Flüssigkeit, d. h. die extravasculäre extracelluläre Fraktion. Das Plasma beträgt ungefähr 5% und die interstitielle Flüssigkeit etwa 10–15% des gesamten Körpergewichtes (Tab. 121). Der Unterschied in der Zusammensetzung dieser beiden extracellulären Fraktionen besteht hauptsächlich in dem hohen Proteingehalt des Plasmas. Bezüglich Elektrolytgehalt und Zusammensetzung sind sie nicht sehr verschieden (Abb. 22a), der geringe Unterschied ist durch den Gibbs-Donnan-Effekt der nicht diffundierenden Proteine zu erklären, der zu einem elektrolytischen und osmotischen Gleichgewicht führt. Bei diesem Gleichgewicht ist der Gehalt an Anionen auf der Seite der Membran, wo die höhere Proteinkonzentration herrscht, geringer.

Unter den Ionen in der extracellulären Flüssigkeit überwiegen Natrium und Chlorid. Die Kationen Kalium, Calcium und Magnesium sowie die Anionen Bicarbonat, Sulfat, Phosphat und organische Anionen sind in geringerer Konzentration vorhanden. Bei verschiedenen Stoffwechselstörungen können in den Konzentrationen dieser Ionen starke Veränderungen auftreten.

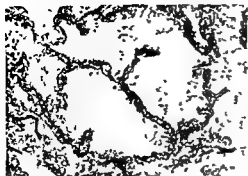


Abb 223 Kalkmetastasen bei renaler Osteomalacie als Folge einer chronischen Glomerulonephritis mit Ictidose. Vergl. Abb. 219a—c

a Lunge Ausgedehnte Kalkablagerungen (tiefschwarz gefärbt) in den Alveolarwänden besonders pericapillär. Kalknachweis nach Kossa. Vergrößerung 150fach

b Niere Ungewöhnliche Verkalkung (tiefschwarz gefärbt) der hyalinisierten Glomeruli sowie der Basalmembran zahlreicher gewundener Harnkanälchen. Kalknachweis nach Kossa. Vergrößerung 22fach

Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration

Anstieg der Calcium- oder Phosphatkonzentration oder beider

Abnahme des Gesamtelektrolytgehaltes

Abnahme des Eiweißgehaltes des Plasmas

Metastatische Verkalkungen beobachten wir im Verlauf eines Hyperparathyreoidismus einer D-Hypervitaminose bei sogenannter renaler Rachitis und renaler Ostitis fibrosa, weniger häufig beim multiplen Myelom und anderen Erkrankungen, die mit Zerstörung des Knochens einhergehen (S. 890).

Obwohl Hypercalcämie, Hyperphosphatämie, Niereninsuffizienz und Prozesse, die mit Knochenzerstörungen einhergehen, die Ausfüllung der Kalksalze begünstigen, sind wahrscheinlich oft lokale Veränderungen im Gewebe selbst die Ursache für die Ausfüllung der Calciumsalze.

Bei der *dystrophischen Verkalkung* findet sich die Ablagerung von Kalksalzen in totem degeneriertem oder ernährungsgestörtem Gewebe wie z. B. im Bereich eines Infarktes, in nekrotischem oder fettig degeneriertem Gewebe, verkalkten Tuberkeln und atheromatösen Herden in der Gefäßintima. Diese Form der Verkalkung ist das häufigste Ereignis und ist nicht mit einem abnormen Calcium- und Phosphatstoffwechsel verknüpft. Andererseits erfolgt die Ablagerung von Calciumphosphat in totem oder ernährungsgestörtem Gewebe infolge verminderter Kohlendioxidspannung und verminderter Wasserstoffionenkonzentration leichter, wenn Hypercalcämie oder Hyperphosphatämie bestehen wie dies bei Hyperparathyreoidismus oder Vitamin D Vergiftung vorkommt.

In seltenen Fällen finden sich Kalkablagerungen in oder unter der Haut.

Die *Calcinosis circumscripta* stellt die häufigste Form dieser Calcinose dar. Das verkalkte Gewebe ist oberflächlich in der Haut gelegen, findet sich fast immer in den

Bei der Betrachtung der Körperflüssigkeiten besteht leicht die Neigung sie als unbewegliche Massen in ihren verschiedenen Abteilungen anzusehen. Diese Auffassung ist irrig, denn die Körperflüssigkeiten sind in einem Zustand dauernden Austausches. Zellmembranen und Gefäßwände bilden zwar Grenzen, die aber von Flüssigkeiten mit Hilfe der bekannten Kräfte von Diffusion, Osmose, aktivem Transport und hydrostatischem Druck überschritten werden können.

Diffusion erfolgt entsprechend einem Konzentrationsgefälle zwischen zwei Phasen oder Teilen einer Lösung, die sich lediglich durch eine ungleiche Verteilung unterscheiden, wie sie durch Zugabe oder Wegnahme von gelösten Substanzen oder von Lösungsmitteln entstehen kann. Die gelöste Substanz bewegt sich dabei in Richtung auf die niedrigere Konzentration. Die dafür notwendige Energie entstammt dem Vorgang, der eingangs den Konzentrationsunterschied zustande brachte.

Osmose ist die Bewegung von Flüssigkeit infolge einer osmotischen Druckdifferenz, welche auftritt, wenn eine gelöste Substanz auf eine von zwei Flüssigkeitsabteilungen, die durch eine semipermeable Membran getrennt sind, beschränkt bleibt oder dort in höherer Konzentration vorkommt. Die Flüssigkeit wandert in Richtung auf die höhere Konzentration der nichtdiffusiblen gelösten Substanzen. Die kinetische Energie für diese Bewegung stammt ebenfalls aus dem Vorgang, der zunächst den Konzentrationsunterschied erzeugte.

Aktiver Transport einer gelösten Substanz ist auf ein besonderes Transportsystem beschränkt und verbraucht Energie. Er kann mit oder gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgen; gewöhnlich arbeitet er dagegen. Die notwendige Energie kommt vorwiegend aus den biologischen Oxydationen. Das Ergebnis des Vorgangs hängt von dem Verhalten der übrigen Bestandteile der Flüssigkeitsabteilungen ab. Können die gelösten Substanzen frei diffundieren, so wandern sie in einer dem aktiven Transport entgegengesetzten Richtung; besteht diese Möglichkeit nicht, so kommt es zu einer osmotischen Druckdifferenz und im weiteren zu einer Bewegung von Lösungsmittel in der gleichen Richtung. In beiden Fällen wird eine Wiederherstellung des Gleichgewichtes angestrebt.

Flüssigkeitsbewegung kann auch die Folge eines hydrostatischen Druckgradienten sein. In diesem Fall wird die Zusammensetzung zweier Abteilungen nicht durch die Konzentration der gelösten Substanzen oder ihre Fähigkeit, durch eine Membran zu dringen, bestimmt, sondern durch den hydrostatischen Druck. Die Flüssigkeit bewegt sich in die Abteilung niedrigeren Druckes, bis Druckausgleich erreicht ist.

Als *Fluß* (flux) bezeichnet man die Menge eines bestimmten Ions, die auf Grund eines der eben geschilderten Mechanismen in der Zeiteinheit in einer Richtung bewegt wird. Die *Wechselzahl* ist die Summe der Flüsse in beiden Richtungen (Anstelle des biochemisch korrekten Ausdruckes *Wechselzahl* ist auch der Ausdruck *Umsatz* gebräuchlich). Ist der Fluß in einer Richtung größer als in der anderen, kann man von *Nettofluß* sprechen. Ist er in beiden Richtungen gleich groß, besteht kein Nettofluß, obwohl die Wechselzahl hoch sein kann.

An der Aufrechterhaltung des dynamischen Gleichgewichtes zwischen den Flüssigkeiten des Körpers sind mehrere oder alle der eben beschriebenen Kräfte gleichzeitig beteiligt. Im folgenden wird versucht, den Zusammenhang dieser Kräfte und ihrer Beziehungen zu dem aus drei Abteilungen bestehenden Flüssigkeitssystem des Körpers darzustellen.

tion von Magnesiumsalzen hervorgerufen werden kann läßt sich durch Injektion von Calciumsalzen verhindern oder abschwächen. Weiter wird im Tierexperiment die Wirkung eines Magnesiummangels durch Calciumgaben verschlimmert und durch Einschränkung der Calciumzufuhr gemildert.

Resorption und Ausscheidung des Magnesiums und Magnesiumbedarf

Die Resorption des Magnesiums im Darm ähnelt in vieler Hinsicht der des Calciums, sie wird durch vermehrte Fett-, Phosphat-, Calcium- und Alkalizufuhr herabgesetzt, da durch die Zufuhr dieser Stoffe die Löslichkeit der Magnesiumsalze vermindert wird. Vitamin D scheint keinen Einfluß auf die Magnesiumresorption im Darm auszuüben. Unter normalen Bedingungen werden 50–80% des ausgeschiedenen Magnesiums mit dem Stuhl (Galle- und Darmsäfte) und der Rest mit dem Harn ausgeschieden. Die Magnesiumausscheidung im Harn wird durch Zufuhr von Verbindungen, die eine Acidose herbeiführen (Salzsaure Ammoniumchlorid) gesteigert, während das Parathormon einen nur geringen und vorübergehenden Einfluß ausübt. Hyperthyreose oder Hyperparathyreoidismus haben keinen Einfluß auf den Magnesiumstoffwechsel, worin sich ein deutlicher Unterschied zum Calciumstoffwechsel zeigt. Parenteral zugeführte Magnesiumsalze werden zu 70–90% mit dem Harn ausgeschieden. Der Magnesiumbedarf ist nicht genau bekannt, da bei Erwachsenen sowohl bei hoher wie auch bei niedriger Magnesiumzufuhr ein Gleichgewicht gefunden wurde, während Säuglinge und Kinder unabhängig von der Zufuhr sehr wechselnde Bilanzen zeigen. Für Erwachsene wird die Zufuhr von 0,2–0,6 g Magnesium täglich als ausreichend angesehen. Die Hauptquellen für die Magnesiumzufuhr sind die grünen Gemüse, da das Chlorophyll sehr viel Magnesium enthält.

Hypermagnesiämie führt zunächst (bei einer Magnesiumkonzentration im Serum von etwa 5 mg%) zur Beruhigung und leichter Benommenheit, später (bei etwa 18–20 mg%) zu tiefem Coma. Als Antidot ist die parenterale Verabfolgung von Lösungen von Calciumsalzen wirksam.

Einen wesentlichen Abfall der Magnesiumkonzentration im Serum hat man im Tierexperiment durch praktisch magnesiumfreie Ernährung herbeiführen können (bis zu etwa 0,2–0,3 mg%). Beim Rind wird eine Hypomagnesiämie bei der sogenannten „Gras Tetanie“ beobachtet, die mit neuromuskulärer Übererregbarkeit, Ruhelosigkeit, Krämpfen und Bewußtlosigkeit einhergeht. In den Tierexperimenten erscheinen Vasodilatationen, Hyperämie, Übererregbarkeit, später Kachexie und Nierenschädigungen (wie Nephrose, periglomeruläre Fibrose, Verkalkungen), Myocarddegeneration und Myocardfibrose als Hauptsymptome. Der Calciumgehalt der Gewebe ist vermehrt (im Herzmuskel bis auf das Doppelte, in der Niere bis auf das Fünf- bis Zehnfache). Irgendein entsprechendes Krankheitsbild ist beim Menschen bisher nicht beobachtet worden, nur ist ein relativ vermehrter Magnesiumgehalt der Knochenasche bei Patienten beobachtet worden, die mit einer Rachitis oder Osteomalacie gestorben sind. Im Verlauf des Hyperthyreoidismus ist ein Anstieg der nicht diffusiblen Form des Magnesiums im Serum (von 15–30% auf 25–60% des Gesamtmagnesiums) beobachtet worden, der nach Jodbehandlung oder partieller Thyreoidektomie zur Norm zurückkehrte. Umgekehrt zeigten Patienten mit Myxödem auffallend niedrige Werte (für den nicht diffusiblen Anteil des Magnesiums bis zu 5% des Gesamtmagnesiums). Über die Bedeutung dieser Veränderungen ist nichts bekannt.

Bestimmung der Flüssigkeitsvolumina

GERAGHTY (88) bei Untersuchungen zur Bestimmung des Plasmavolumens angewandt unter Benutzung eines roten Farbstoffes. Setzt man einem Becherglas mit destilliertem Wasser 1 g Kochsalz zu und findet nach dem Mischen eine Konzentration 0,01 g/cm³, so ergibt sich das Volumen des Wassers zu 100 cm³. Das zugrunde liegende Prinzip ist die Gewichtsgleichheit der gelösten Substanz vor und nach Verdünnung. Als Gleichung ausgedrückt $V_2 = \frac{C_1 V_1}{C_2}$. Dabei ist C_1 die Konzentration und V_1 das Volumen der gelösten Substanz vor Verdünnung, C_2 und V_2 sind die entsprechenden Größen nach der Verdünnung. Die Gleichung wird nach V_2 aufgelöst (Im obigen Beispiel ist das Gewicht des trocknen zugesetzten Kochsalzes gleich $C_1 V_1$).

Die Anwendung von Isotopen hat es möglich gemacht, die Menge physiologisch wichtiger Elemente im lebenden menschlichen Körper ebenfalls nach dem Prinzip der Verdünnung zu messen. Wird die Endkonzentration der verdünnten Substanz sei sie nun ein Farbstoff, ein Ion oder ein Isotop, als Gewicht pro Volumen (mg/l) gemessen, so hat das Ergebnis die Dimension eines Volumens und muß als Volumen bezeichnet werden. Solche Verdünnungsvolumina nennt man „Raum“ (space) Volumen („volume“), oder „Phase“ („phase“). Wird eine bekannte Menge eines Isotops zugeführt und ihre Verdünnung in dem natürlichen „Raum“ bestimmt (unter gleichzeitiger Messung der Ausscheidung), so hat das Ergebnis die Dimension einer Masse oder eines Gewichtes. Im Gleichgewicht ist die Menge des natürlichen Elements, durch die das Isotop verdünnt wurde, umgekehrt proportional der spezifischen Aktivität, d. h. der Konzentration des künstlichen Isotops im natürlichen Element. Diese Menge wird auch als der Gehalt des Körpers an „austauschbarem Element“ bezeichnet, in Fällen vollständigen Austausches erhält man die gesamte Menge des natürlichen Elementes im Körper.

Plasma, Erythrocyten und Blutvolumen

Die Zuverlässigkeit der Verdünnungsmethode mit Evans Blue für die Bestimmung des Plasmavolumens ist allgemein anerkannt, wenn auch das nachgewiesene Volumen etwas größer als das wahre Volumen sein mag. Der durchschnittliche Wert beträgt 45 cm³/kg Körpergewicht oder 4—5% des Körpergewichtes.

Das gesamte Erythrocytenvolumen wird mit Hilfe von Erythrocyten, die mit radioaktivem Eisen, Phosphat oder Chrom markiert sind bestimmt (136 159). Die letzte Methode ist befriedigend und allgemein gebräuchlich. Das Erythrocytenvolumen beträgt im Mittel 318 cm³/kg Körpergewicht oder 3% des Körpergewichtes.

Es ist allgemein anerkannt, daß die genaueste Messung des Blutvolumens in vivo auf der gleichzeitigen Messung beider Volumina durch zwei Substanzen z. B. Evans Blue für das Plasma und radioaktives Chrom für das Erythrocytenvolumen beruht, wobei die Summe der beiden Größen das gesamte Blutvolumen ergibt.

Gesamtkörperwasser, extracelluläre und intracelluläre Flüssigkeit

Die beste Bestimmung des gesamten Körperwassers, einer Größe, die von Natur aus genau definiert ist, erfolgt unter Verwendung von Deuteriumoxyd (schwerem Wasser) oder Tritiumoxyd (radioaktivem Wasser).

Die Ergebnisse (in Prozenten des Körpergewichtes) stimmen bei beiden Methoden gut überein, 55,9—70,2% bei Verdünnung von Deuteriumoxyd (59, 171), 57—68% bei Tritiumoxydverdünnung (128, 143). Antipyrin wird zwar nur sehr langsam ab

Stoffwechsel des Wassers und der Elektrolyte

Von

Hanns C. Moll und Guy W. Daugherty

Der Wert des gesamten austauschfähigen Kaliums liegt wahrscheinlich 2–10% unter dem des gesamten Kaliums im Körper da in den 24 Stunden der Untersuchung einige Kaliumionen in Erythrocyten und Knochen nicht mit dem zugeführten Isotop ausgetauscht werden

Der Wert für das austauschfähige Kalium beträgt im Mittel 46,3 mval/kg Körpergewicht (43). Die Menge innerhalb der Zellen erhält man durch Subtraktion des extracellulären Kaliums vom gesamten austauschfähigen Kalium

Intracelluläres Kalium = **gesamtes austauschfähiges Kalium** — (**Volumen der extracellulären Flüssigkeit** · **Kaliumkonzentration im Plasma**)

Die mittlere Konzentration des Kaliums in der intracellulären Flüssigkeit hängt natürlich davon ab, welche Methode für die Bestimmung der extracellulären Flüssigkeit verwendet wurde, die angegebenen Zahlen liegen zwischen 106–138 mval/l (43–117)

Das gesamte austauschbare Natrium macht nur 82% des Gesamtnatriums im Körper aus wie ein Vergleich von Gewebeanalysen mit Austauschversuchen ergibt. Von den verbleibenden 18% nimmt man an, daß sie die nicht austauschbare Fraktion des Natriums im Knochen darstellen. Die gesamte Menge austauschbaren Natriums ist größer als das Produkt aus dem Volumen der extracellulären Flüssigkeit und der Natriumkonzentration im Serum. Dies erklärt sich daraus, daß Natrium auch intracellulär in einer Konzentration von 30 mval/l Zellwasser vorliegt (99). Die gewöhnlich angewandte Berechnung für die Bestimmung des gesamten austauschfähigen Natriums (bei Anwendung der Isotopenverdünnungsmethode) ist folgende (58–67)

$$\text{Gesamtes austauschbares Na} = \frac{\text{injiziertes } ^{24}\text{Na} - \text{ausgeschiedenes } ^{24}\text{Na}}{\text{Serum } ^{24}\text{Na} / \text{Serum Na Konzentration}}$$

Der mittlere Wert beträgt 41,9 mval/kg Körpergewicht bei Männern und 39,5 mval/kg Körpergewicht bei Frauen

Durch die Verdünnungsmethoden erhält man verschiedene äußerst wichtige Aussagen über die Zusammensetzung des Körpers. Noch bis vor kurzem waren Untersuchungen über Veränderungen der Körperzusammensetzung im wesentlichen abhängig von der Bestimmung von Aufnahme und Ausscheidung und der daraus möglichen Berechnung der Bilanz. In der klinischen Praxis ist diese Methode immer noch wertvoll, vergleicht man Bilanzuntersuchungen mit Verdünnungsmethoden, so wird ihre Begrenzung jedoch offensichtlich (178).

Physiologie der Körperflüssigkeiten und der Elektrolyte

Wasser

Leben ist ohne Wasser nicht möglich. Alle Stoffwechselvorgänge, die das Leben ausmachen, finden in wässriger Lösung statt. Wasser ist der wichtigste Bestandteil des lebenden Organismus. Wenn der Gehalt an Wasser im Körper sinkt, ist so ist er doch keine statische Größe. Je wässriger das Blut, desto besser. Das Wasser gegen exogenes Wasser in der Nahrung ausgetauscht. Das Wasser im Körper ist ungefähr 50% des gesamten Körperwassers. Dieser Befund ist in guter Übereinstimmung mit einer biologischen Halbwertszeit des D_2O von 9,3

Einleitung

Unter den Fortschritten die für die Praxis der Medizin in den letzten zwanzig Jahren gemacht wurden dürfte keiner bedeutender sein als der auf dem Gebiet der Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie. Diese Entwicklung kann als Ausdruck einer fortschrittlicheren Ausbildung angesehen werden. Während früher nur Wenige mit biochemischem Interesse ein brauchbares Wissen über diesen Gegenstand besaßen, verfügen heute fast alle Ärzte über einige Kenntnisse des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

Das Verständnis für die Zusammenhänge ist dadurch leichter geworden, daß Chemiker einfache Methoden zur Bestimmung der Bausteine des Körpers entwickelten, das Konzept der Räume (spaces) sich herabbildete, es üblich wurde, Konzentrationen in verständlichen und brauchbaren Größen auszudrücken und daß durch zahlreiche Untersuchungen die Veränderungen in der Zusammensetzung und in der Konzentration der Körperflüssigkeiten bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen aufgeklärt wurden. Soweit wir heute wissen, beruht die Regulierung des Körperwassers und der Elektrolyte normalerweise auf einer Reihe komplexer und genau aufeinander abgestimmter Reaktionen. Wenn sich unsere Kenntnisse über die Abweichung vom Normalen auch stark erweitert haben, so ist doch unser Wissen über die Mechanismen, die den normalen Zustand aufrechterhalten, noch nicht groß genug, um in allen Fällen die Pathophysiologie des Wasser- und Elektrolythaushaltes aufzuklären.

Trotz des berechtigten Stolzes über das bereits Erreichte, darf doch nicht über

wegen der Wechselbeziehungen der verschiedenen Elektrolyte des Körpers untereinander eine Abweichung vom Normalen fast nie nur eine Substanz betreffen, sondern immer Teil eines mehr oder weniger abnormen Elektrolytspektrums ist.

Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten

Die Körperflüssigkeiten bestehen aus Wasser und vielen organischen und anorganischen Substanzen, die darin gelöst sind. Das Wasser ist für den Körper kein zusammenhängendes Medium — wie das Meer für viele Einzeller — und die darin gelösten Substanzen haben deshalb nicht überall die gleichen Konzentrationen. Wasser wird ständig vom Körper aufgenommen und wieder abgegeben, auch entsteht es durch die Oxydationsvorgänge in den Zellen (§ 14) und bewegt sich dauernd durch alle Teile des Körpers. Elektrolyte, d. h. dissoziierte organische oder anorganische Salze, werden ebenfalls wie das Wasser aufgenommen und ausgeschieden und wandern wie dieses zwischen den verschiedenen Teilen des Organismus. Die Körperflüssigkeiten sind innerhalb des Körpers in zwei Hauptphasen aufgeteilt: in die extracelluläre und in die intracelluläre Abteilung (compartment) (Abb. 224).

Wasserbilanz

resorbiert. Wurden dem Harn keine weiteren Substanzen zugesetzt oder entzogen, so bliebe er isoosmotisch. Unter diesen Bedingungen erforderten osmotisch aktive Substanzen wie Harnstoff, Kreatinin und Elektrolyte die gleichzeitige Ausscheidung einer osmotisch entsprechenden Menge Wasser. Dieses Volumen, das nötig wäre um im Harn den gleichen osmotischen Druck wie im Plasma zu erzeugen, ausgedrückt in cm^3/min , wird *osmolare Clearance* genannt. In Wirklichkeit finden natürlich zusammen mit der Wasserrückresorption in den Nierentubuli große Veränderungen im Elektrolytgehalt und im osmotischen Druck statt.

Ist der Körper überhydratisiert, so wird die Wasserbilanz durch die Ausscheidung eines Harns mit niedrigerem osmotischem Druck als dem des Plasmas (osmotisch verdünnter Harn) aufrechterhalten. Bei Dehydratation wird ein osmotisch konzentrierter Harn ausgeschieden. Man kann also sagen, daß der Harn je nach den Bedürfnissen des Körpers einen Überschuß oder ein Defizit von Wasser verglichen mit der osmolaren Clearance besitzen kann. Den Überschuß nennt man osmotisch freies Wasser. Es wird während einer Wasserdürrisese ausgeschieden, kann aber im Verlauf einer Antidiurese, die im dehydratisierten Körperzustand eintritt, vollständig rückresorbiert werden. Der Mechanismus der Rückresorption von Wasser innerhalb der Nierentubuli steht in enger Beziehung mit der Rückresorption osmotisch aktiver Ionen. Im proximalen Tubulus folgt dem aktiv resorbierten Natrium das Wasser in entsprechenden Mengen; das Filtrat bleibt also isoosmotisch. Die Höhe der Wasser rückresorption in diesem Bereich kann nicht beeinflusst werden und wird deshalb als obligatorisch bezeichnet.

In den distalen Tubulus gelangt ein mit dem Plasma isoosmotischer Harn. Die Bildung von osmotisch freiem Wasser geschieht durch die Resorption osmotisch aktiver Substanzen wie Natrium Chlorid und anderer Ionen in diesem Abschnitt des Nephrons. Daraus folgt, daß die maximale Wasserdürrisese, die im Mittel 13 cm^3 pro 100 cm^3 Glomerulusfiltrat beträgt, nur aufrechterhalten werden kann, wenn der distale Rückresorptionsmechanismus für Natrium voll betätigt wird. Die Wasserdürrisese ist nicht maximal, wenn wegen verringerter Filtration im Glomerulus und vermehrter Rückresorption von Natrium im proximalen Tubulus die Zahl der Natriumionen, die in das distale Segment gelangen, deutlich verringert ist. In diesem Fall ist die Wassermenge, die in den distalen Tubulus gelangt, ebenfalls verringert, die volle Fähigkeit des distalen Tubulus, Natriumionen rückzuresorbieren, wird nicht ausgenutzt, und die ausgeschiedene freie Wassermenge ist klein. Das osmotisch freie Wasser wird während der Antidiurese bei Dehydratation vollkommen rückresorbiert. Diese Rückresorption wird fakultativ genannt, weil sie unter der Kontrolle physiologischer Mechanismen steht. Veränderungen in der fakultativen Wasserrückresorption wie sie im Übergangsstadium zwischen Diurese und Antidiurese auftreten, werden durch das antidiuretische Hormon, das von der Neurohypophyse freigesetzt wird, gesteuert. Das antidiuretische Hormon bewirkt eine verstärkte Rückresorption von osmotisch freiem Wasser (172).

Der Verlust von Wasser durch den Stuhl beträgt beim Erwachsenen bei Normalkost 80–150 cm^3/Tag . Diese Menge kann bei einer Gemüsekost ansteigen und ist bei Diarrhoe wesentlich erhöht. Bei Dehydratation nimmt sie stark ab.

Der *insensible Wasserverlust* ist die obligatorische Wassermenge, die ohne sichtbares Schwitzen von der Hautoberfläche oder den Lungen abgegeben wird. Sie ist umgekehrt proportional der relativen Feuchtigkeit der Luft (S. 41). pro Gramm Wasser werden 0,58 Cal verbraucht. Bei gewöhnlicher Zimmertemperatur werden 25% der

Tabelle 121 Mittelwerte der normalen Verteilung des Körperwassers in Prozenten des Körpergewichtes

		Prozente des Körpergewichtes	Methode	Literaturstelle
a	Plasmavolumen	5	Evans blue	74 136 159
b	Extracelluläre Flüssigkeit	17	Thiosulfat	35
c	Interstitielle Flüssigkeit	12	berechnet (b—a)	
d	Intracelluläre Flüssigkeit	43	berechnet (c—b)	
e	gesamtes Körperwasser	60	D ₂ O	59 128 131 143 171

Die intracelluläre Abteilung enthält ungefähr 50% des Körpergewichtes in Form von Wasser. Diese Flüssigkeit innerhalb der Zellen wird durch die Zellmembran begrenzt, durch welche sie bei verändertem osmotischem Druck passieren kann. Die wichtigsten Ionen der intracellulären Flüssigkeit sind Kalium, Magnesium und eine geringe Menge Natrium als Kationen, Phosphate und Proteine als Anionen.

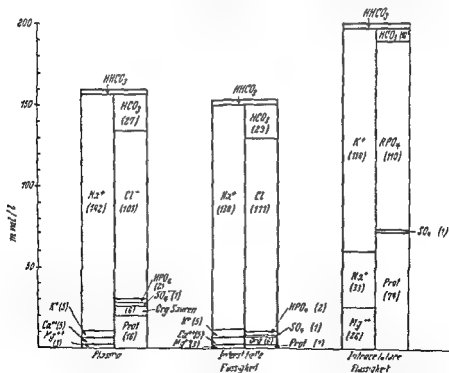


Abb. 225 Normale Zusammensetzung von Plasma, interstitieller Flüssigkeit und intracellulärer Flüssigkeit. Die Zahlen in Klammern unter den Ionen geben die Konzentrationen in mval/l an.

rechterhalten wird Conway (51) spricht von einer „Redoxpumpe“, die von der Wirkung bestimmter Enzyme abhängen soll. Beide Hypothesen beruhen auf einem Energieumsatz in einem biophysikalischen Vorgang. Es ist nachgewiesen, daß die intracelluläre Natriumkonzentration sich umgekehrt verhält wie die extracelluläre Wasserstoffionenkonzentration. Sie nimmt mit zunehmendem pH der extracellulären Flüssigkeit zu und mit abnehmendem pH der extracellulären Flüssigkeit ab. Celluläre Anoxie wie beim Schock, Störungen des Zellstoffwechsels wie bei der diabetischen Acidose oder dem Herzversagen, chronische Allgemeinkrankheiten und akute Nekrosen der Nierentubuli stören entweder die Bildung oder die Verwertung der Energie, die notwendig ist, um die normalen Natrium- und Kaliumkonzentrationsgradienten an der Zellmembran aufrechtzuerhalten. Ist die zugrunde liegende Störung reversibel, so führt deren erfolgreiche Therapie auch zur Normalisierung des Natriumgradienten. Kann die Grundkrankheit nicht behandelt werden, hat selbst die energiereiche Zufuhr von Natriumionen wenig oder keine Wirkung auf die Wiederherstellung der Natriumkonzentration in der extracellulären Flüssigkeit und kann für den Patienten gefährlich werden.

Im Knochen sind etwa 46% des gesamten Natriums des Körpers enthalten (122). Untersuchungen mit radioaktivem Natrium haben gezeigt, daß 35–45% des Natriumgehaltes des Knochens innerhalb 24 Stunden mit dem Natrium des Kreislaufes ausgetauscht werden können. Der Rest wird auch innerhalb von vier Wochen nicht ausgetauscht, wie entsprechende Untersuchungen gezeigt haben (57–58). In ausgewachsenen Tieren können 6–13% des Natriums im Knochen durch Hyponatriämie mobilisiert werden. Der Unterschied zwischen diesen Zahlen zeigt, daß das austauschfähige Natrium im Knochen nicht mit dem verfügbaren identisch ist (41). Durch Tierversuche konnte ein Verlust von Knochennatrium bei der hyperchlorämischen Acidose, bei akutem Natriummangel und bei Unterfunktion der Nebenniere nachgewiesen werden. Die Annahme, daß retiniertes Natrium, das nicht im Harn und im extracellulären Raum nachgewiesen werden kann, ausschließlich in die Zellen eindringt, ist nicht mehr sehr wahrscheinlich, weil das Knochennatrium leichter als das intracelluläre Natrium ausgetauscht wird (122). Bei Natriumersatztherapie muß berücksichtigt werden, daß das Knochennatrium bei Hyponatriämie vermindert sein kann.

Unter normalen Bedingungen nimmt der Körper mehr Wasser und Natriumionen als seinem Bedarf entsprechen auf. Die Natriumausscheidung geschieht normalerweise durch Harn und Schweiß. Obwohl der Schweiß im Vergleich zum Plasma gewöhnlich hypoton ist, kann er bei starken Belastungen zur Quelle eines beträchtlichen Natriumverlustes (20–140 mval in 1–3 l pro Stunde) werden und muß deshalb bei Eratzbehandlung sorgfältig berücksichtigt werden (39). Die Aufrechterhaltung einer relativ konstanten Natriumkonzentration im Serum hängt von der Fähigkeit des Körpers, die renale Ausscheidung des Ions zu variieren, ab. Im Glomerulusfiltrat ist Natrium in der gleichen Konzentration wie im Plasma enthalten. Die Rückresorption geschieht zum Teil im proximalen (80–85%) und zum Teil im distalen (15–20%) Tubulus. Die komplexe Natur des Rückresorptionsmechanismus für Natrium wird offensichtlich, wenn man seine vier wesentlichen Faktoren berücksichtigt: die Natriumkonzentration im Plasma und im Primärfiltrat sowie die Rückresorptionsrate im proximalen und im distalen Tubulus. Die Natriumausscheidung beträgt in der Regel weniger als ein Prozent der Menge im Primärfiltrat. Wenn der Körper gezwungen ist, Natrium extrem zu konservieren und gleichzeitig Wasser auszuschcheiden, kann die Konzentration des Natriums im Harn bis auf 3 mval/l fallen. Ver-

Die Aufrechterhaltung des Plasmavolumens und die Verteilung der extracellulären Flüssigkeitsabteilung auf ihre zwei Unterabteilungen Plasma und interstitielle Flüssigkeit ist im wesentlichen das Ergebnis eines Gleichgewichtes zwischen dem hydrostatischen Druck in den Capillaren und dem osmotischen Druck der Plasmaproteine. Der hydrostatische Druck auf der arteriellen Seite der Capillaren liegt etwa bei 30 mm Hg während der hydrostatische Druck der interstitiellen Flüssigkeit um die Capillaren ungefähr 8 mm Hg ausmacht. Der wirksame hydrostatische Druck ist die Differenz aus beiden also etwa 22 mm Hg. Die Proteinkonzentration des Blutes ist wesentlich höher als die der interstitiellen Flüssigkeit. Der osmotische Druck der Blutproteine beträgt normalerweise etwa 25 mm Hg der der interstitiellen Flüssigkeit ungefähr 10 mm Hg so daß sich als Wert für den effektiven osmotischen Druck ungefähr 15 mm Hg ergeben. Dies bedeutet daß eine Kraft von etwa 7 mm Hg wirksam wird um Wasser am arteriellen Ende aus den Capillaren nach außen zu drängen. In der Praxis ist der Nettofluß von Wasser durch die Capillarwand der Differenz zwischen dem hydrostatischen Druck innerhalb der Capillaren und dem osmotischen Druck der Plasmaproteine (dem onkotischen Druck des Plasmas) proportional. Liegt der hydrostatische Druck über dem osmotischen der Proteine dringt Flüssigkeit aus dem Gefäß in den interstitiellen Raum. fällt er wie am venösen Ende der Capillaren auf einen Wert, der unter dem onkotischen liegt kommt es zu einem Rückfluß von Flüssigkeit in die Capillare. Auf diese Weise bleibt normalerweise das Volumen eines Gewebes konstant. Insgesamt ist die Filtration aber wahrscheinlich etwas größer als die Rückresorption; der Überschuß wird auf dem Lymphweg entfernt. Für den raschen Austausch von Elektrolyten und kleinen diffusiblen Molekülen zwischen Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit ist die Diffusion wichtiger als dieser eben geschilderte hydrodynamische Fluß.

Die Verteilung von Flüssigkeit zwischen der interstitiellen und der intracellulären Abteilung wird durch den osmotischen Druck bestimmt. Am Auftreten des osmotischen Druckgradienten sind verschiedene Faktoren beteiligt: Aktiver Transport geladener Substanzen durch die Zellwand darauffolgende Diffusion anderer Substanzen sowie Synthese bestimmter Anionen nämlich Phosphatester und Proteine innerhalb der Zelle. Die Energie für diese Vorgänge liefern die biologischen Oxydationen. Man kann sich also das aus drei Abteilungen bestehende Flüssigkeitssystem des Körpers so vorstellen als ob es auf der einen Seite der des Plasmas offen wäre und dort der Austausch zwischen dem Körper und seiner Umwelt durch die verschiedenen Endorgane dauernd erfolgen kann während die Bildung der Energie für den aktiven Transport sowie die Synthesen von Wasser und anderen Substanzen innerhalb der Zelle stattfinden und das Flüssigkeitsgewicht des Körpers von dort aus beeinflussen können. Unter pathologischen Bedingungen kann das Flüssigkeitsgleichgewicht so wohl durch Störungen innerhalb der Zellen als auch innerhalb der Endorgane des Flüssigkeitsaustausches verschoben werden (Abb. 224).

Methoden zur Bestimmung des Volumens der verschiedenen Flüssigkeitsabteilungen und der Elektrolyte

Die Bestimmung eines unbekannten Flüssigkeitsvolumens durch Verdünnung einer bekannten Menge einer nachweisbaren Substanz in dieser Flüssigkeit ist eine alte Methode, am Menschen wurde sie zuerst von Keith, Rowntree und

rechterhalten wird. CONWAY (41) spricht von einer „Redoxpumpe“, die von der Wirkung bestimmter Enzyme abhängen soll. Beide Hypothesen beruhen auf einem Energieumsatz in einem biophysikalischen Vorgang. Es ist nachgewiesen, daß die intracelluläre Natriumkonzentration sich umgekehrt verhält wie die extracelluläre Wasserstoffionenkonzentration. Sie nimmt mit zunehmendem pH der extracellulären Flüssigkeit zu und mit abnehmendem pH der extracellulären Flüssigkeit ab. Celluläre Anoxie wie beim Schock, Störungen des Zellstoffwechsels wie bei der diabetischen Acidose oder dem Herzversagen, chronische Allgemeinkrankheiten und akute Nekrosen der Nierentubuli stören entweder die Bildung oder die Verwertung der Energie, die notwendig ist, um die normalen Natrium- und Kaliumkonzentrationsgradienten an der Zellmembran aufrechtzuerhalten. Ist die zugrunde liegende Störung reversibel, so führt deren erfolgreiche Therapie auch zur Normalisierung des Natriums selbst, die Energie-Wiederherstellung kann für den Patienten gefährlich werden.

Im Knochen sind etwa 46% des gesamten Natriums des Körpers enthalten (122). Untersuchungen mit radioaktivem Natrium haben gezeigt, daß 30–45% des Natriumgehaltes des Knochens innerhalb 24 Stunden mit dem Natrium des Kreislaufes ausgetauscht werden können. Der Rest wird auch innerhalb von vier Wochen nicht ausgetauscht, wie entsprechende Untersuchungen gezeigt haben (57, 86). In ausgewachsenen Tieren können 6–13% des Natriums im Knochen durch Hyponatriämie mobilisiert werden. Der Unterschied zwischen diesen Zahlen zeigt, daß das austauschfähige Natrium im Knochen nicht mit dem verfügbaren identisch ist (47). Durch Tierversuche konnte ein Verlust von Knochennatrium bei der hyperchlorämischen Acidose, bei akutem Natriummangel und bei Unterfunktion der Nebenniere nachgewiesen werden. Die Annahme, daß retiniertes Natrium, das nicht im Harn und im extracellulären Raum nachgewiesen werden kann, ausschließlich in die Zellen eindringt, ist nicht mehr sehr wahrscheinlich, weil das Knochennatrium leichter als das intracelluläre Natrium ausgetauscht wird (122). Bei Natriumersatztherapie muß berücksichtigt werden, daß das Knochennatrium bei Hyponatriämie vermindert sein kann.

Unter normalen Bedingungen nimmt der Körper mehr Wasser und Natriumionen als seinem Bedarf entsprechen auf. Die Natriumausscheidung geschieht normalerweise durch Harn und Schweiß. Obwohl der Schweiß im Vergleich zum Plasma gewöhnlich hypoton ist, kann er bei starken Belastungen zur Quelle eines beträchtlichen Natriumverlustes (20–180 mval in 1–3 l pro Stunde) werden und muß deshalb bei Ersatzbehandlung sorgfältig berücksichtigt werden (39). Die Aufrechterhaltung einer relativ konstanten Natriumkonzentration im Serum hängt von der Fähigkeit des Körpers, die renale Ausscheidung des Ions zu variieren ab. Im Glomerulusfiltrat ist Natrium in der gleichen Konzentration wie im Plasma enthalten. Die Rückresorption geschieht zum Teil im proximalen (80–85%) und zum Teil im distalen (15–20%) Tubulus. Die komplexe Natur des Rückresorptionsmechanismus für Natrium wird offensichtlich, wenn man seine vier wesentlichen Faktoren berücksichtigt: die Natriumkonzentration im Plasma und im Primärfiltrat sowie die Rückresorptionsrate im proximalen und im distalen Tubulus. Die Natriumausscheidung beträgt in der Regel weniger als ein Prozent der Menge im Primärfiltrat. Wenn der Körper gezwungen ist, Natrium extrem zu konservieren und gleichzeitig Wasser auszuschcheiden, kann die Konzentration des Natriums im Harn bis auf 3 mval/l fallen, ver-

gebaut, ist aber trotzdem für die Bestimmung des Körperwassers verwendet worden und gibt annähernd gleiche Ergebnisse (13%)

Das Volumen der gesamten extracellulären Flüssigkeit kann nur durch Substanzen bestimmt werden, die ungehindert durch die Capillarwand treten, aber nicht in die Zelle eindringen, keinen Veränderungen im Stoffwechsel unterliegen, nur wenig durch die Niere ausgeschieden werden und deren Konzentration im Serum ein zu verlässiges Maß für die Konzentration im extracellulären Wasser überhaupt darstellt. Dieses gesamte extracelluläre Wasser schließt auch die Flüssigkeitsmengen ein, die MOORE (59) als „transcelluläre Flüssigkeit“ bezeichnet hat, und die in speziellen Abteilungen wie synovialen Höhlen, Lumen von Drüsen und Gallengängen und im Magendarmkanal enthalten sind, also Abteilungen, deren Begrenzung nicht die Zellen der Capillarwand darstellen. Viele Substanzen sind sorgfältig untersucht worden, aber bis heute genügt keine den oben aufgezählten Anforderungen. Die Werte, die von verschiedenen Untersuchern mit verschiedenen Substanzen gewonnen wurden, stimmen deshalb nicht ganz überein (Tab. 122).

Tabelle 122 Ergebnisse der Bestimmung des extracellulären Flüssigkeitsraumes durch verschiedene Substanzen

Substanz	Volumen in Prozenten des Körpergewichtes	Literaturstelle
Inulin	16	72
Rohrzucker	20	97
Mannit	18	121
Thiosulfat	17	30
Radioaktives Natrium	6	115
Thiocyanat	21	142

Das intracelluläre Flüssigkeitsvolumen wird durch Subtraktion des extracellulären Flüssigkeitsvolumens vom gesamten Körperwasser berechnet. Die Ergebnisse enthalten deshalb alle Fehler der entsprechenden Methoden.

Elektrolytaustausch

Für die Berechnung des gesamten austauschbaren Kaliums kann die Konzentration im Plasma nicht verwendet werden, weil nur ein geringer Teil des Kaliums im Körper in der extracellulären Flüssigkeit vorkommt. Statt dessen wird die gesamte Retention des radioaktiven Isotops durch die spezifische Aktivität des Kaliums im Harn dividiert (13).

$$K_a = \frac{^{42}K_1 - ^{42}K_0}{^{42}K_u / ^{40}K_u}$$

In dieser Gleichung ist K_a die Menge des gesamten austauschbaren Kaliums, $^{42}K_1$ die Menge des zugeführten Radiokaliums, $^{42}K_0$ das bis zum Zeitpunkt der Bestimmung ausgeschiedene Radiokalium, $^{42}K_u$ ist die Konzentration des Radiokaliums im Harnproben, $^{40}K_u$ die Konzentration des Gesamtkaliums im Harn, $^{42}K_u / ^{40}K_u$ ist die spezifische Aktivität des Kaliums im Harn nach Freisetzung des Gleichgewichtes. Wird $^{40}K_u$ in mval/l ausgedrückt, so berechnet sich K_a ebenfalls in mvaläquivalent. Die Menge und Konzentration der radioaktiven Substanz kann in beliebigen, aber innerhalb der Gleichung gleichen Einheiten ausgedrückt werden.

Phase eine Neuverteilung des radioaktiven Kaliums, mit dem Endergebnis, daß die verschiedenen Organe das radioaktive Kalium in den gleichen Proportionen wie Gesamtkalium enthalten (17). Die rasche Kaliumaufnahme durch die Zelle ist praktisch wichtig, weil dadurch die Zellflüssigkeit als eine Art Puffer wirkt, der zu starke Schwankungen in der Konzentration des extracellulären Kaliums, normalerweise zwischen 4–5 mval/l, ausgleicht. Es ist jedoch nachgewiesen, daß die Aufnahme oder Infusion großer Mengen von Kaliumionen eine signifikante Veränderung der extracellulären Kaliumkonzentrationen hervorrufen kann. Selbst toxische Konzentrationen können erreicht werden, die Pufferwirkung hat also ihre Grenzen. Die Konzentration des intracellulären Kaliums schwankt zwischen 112–150 mval/l Zellflüssigkeit, die des intracellulären Natriums zwischen 15–35 mval/l (43, 51). Die verschiedene Verteilung der beiden Kationen und die Aufrechterhaltung der Konzentrationsgradienten werden durch Stoffwechselvorgänge der Zelle gesteuert, wie es bereits im Abschnitt über Natrium diskutiert (S. 933) wurde.

Tabelle 123 *Elektrolytzusammensetzung und Volumen verschiedener Sekrete und Exkrete des Magendarmkanals (mittlere Werte pro 24 Stunden) (nach (181))*

	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Volumen cm ³
	mval pro Liter				
Speichel	9	22,8	10	15	1500
Magen, Nuchternsaft	60	10	85	0,15	2500
Pancreassecret	141,1	4 98	76 6	121	700
Galle	148,9	5,0	108	40	500
Dünndarmsecret, jejunale Saugdrainage	111	4 6	104	31	Gesamtdarm secrete 8000
Ileum Saugdrainage	117	5 0	105,8		
Ileostomie, frisch	129	11,0	116		
alt	46	3,0	21,4		
Coecostomie	79,5	20,6	48 2		

Das Kalium übt an intracellulären wie an extracellulären Stellen wichtige Funktionen aus. Dabei scheinen sowohl das Verhältnis der Kaliumkonzentrationen als auch die absoluten Mengen von physiologischer Bedeutung zu sein. Ein plötzlicher Anstieg der extracellulären Kaliumkonzentration infolge schneller Infusion kann Zeichen der Kaliumvergiftung hervorrufen, während die langsame Zufuhr der gleichen Menge, bei der der Ausgleich mit der intracellulären Flüssigkeit möglich ist, gut vertragen wird. Spricht man von Veränderungen in der Kalumbilanz, so handelt es sich um Veränderungen im Gesamtgehalt des Körpers an Kalium. Bei bestimmten Fällen von Kaliumverlust oder Kaliumretention ist dieser gesamte Kaliumgehalt von großer Bedeutung. Die Beziehungen zwischen dem Kaliumgehalt des Körpers und der extracellulären Flüssigkeit kann sich in der Weise äußern, daß bei einer Kaliumretention der Kaliumgehalt des Körpers ansteigt, während die extracelluläre Flüssigkeit konstant bleibt. Bei einer Kaliumverluste sinkt der Kaliumgehalt des Körpers, während die extracelluläre Flüssigkeit konstant bleibt. So kann man z. B. bei der familiären paroxysmalen Lahmung einen Kaliumverlust feststellen, bei dem der Kaliumgehalt des Körpers sinkt, während die extracelluläre Flüssigkeit konstant bleibt.

Körperwasser eines erwachsenen Mannes schwankt zwischen 55,9% und 70,2% bei der Frau zwischen 41% und 65%, und beim Säugling zwischen 70% und 85% des Körpergewichtes. Dieser weite Bereich des Anteils des Wassers an der Zusammensetzung des Körpers entsteht im wesentlichen durch unterschiedlichen Fettgehalt der weithin geläufigen Werte von 70%. Wasser gilt nur für einen praktisch fettfreien Organismus. Vollig fettfreies Gewebe verliert beim Trocknen ungefähr 75% an Gewicht (77). Säuglinge haben einen Prozentsatz Gesamtkörperwasser als Erwachsene. Bei ihnen ist vor allem die extracelluläre Flüssigkeitsabteilung größer und beträgt 25–33% des Körpergewichtes. Diese verhältnismäßig größere Flüssigkeitsabteilung nimmt während der Kindheit und der Pubertät allmählich ab (69).

Die funktionelle Aufteilung in intracelluläres und extracelluläres Körperwasser ist notwendig, da die Elektrolytzusammensetzung in beiden Räumen vollkommen verschieden ist. Für das Wasser selbst ist die Aufteilung unerlässlich, weil es durch den gesamten Wasserraum frei diffundiert, wenn es seine wesentliche Funktion als Lösungsmittel und seine Aufgabe in der Aufrechterhaltung eines konstanten osmotischen Druckes erfüllt. Der Körper hält seinen Wassergehalt im wesentlichen dadurch auf gleicher Höhe, daß er Auscheidung gegen Aufnahme ausgleicht. Die Wasserzufuhr geschieht nicht nur durch die Trinkmengen, sondern auch durch feste Speisen, die gewöhnlich eine große Menge Wasser enthalten, und durch die Oxydation der Nahrungsmittel.

Die Trinkmenge ist individuell sehr verschieden. Normalerweise wird sie durch das Durstgefühl reguliert. Der Mechanismus der Wasserresorption im Verdauungskanal war wegen der Beziehungen zwischen der konstanten Secretion und der Resorption zunächst ein großes experimentelles Problem. Erst in den letzten zehn Jahren hat die Einführung von Deuterium und Tritium als tracer Licht auf diese komplexen Fragen geworfen. Im Bereich der secretorischen Magens erfolgt keine Nettoresorption von Wasser (142, 165). Flüssigkeit, die in den Magen eingebracht wird, nimmt durch Verdünnung mit Magensaft sogar an Menge zu (38). Dünndarm und Dickdarm sind dagegen zur Resorption großer Wassermengen befähigt. Es ist klinisch bedeutsam, daß es praktisch keine Grenze gibt für die Menge Wasser, die durch das Colon aus hypertonen Lösungen resorbiert werden kann, ganz unabhängig davon, ob der Organismus sich in einem hydratisierten oder dehydratisierten Zustand befindet. Secretion und Rückresorption von ungefähr acht Liter Verdauungssäften pro Tag sind die wesentliche Leistung des Verdauungskanals im Wasseraustausch. Schwankungen in diesem täglichen Austausch hängen in gewissem Maß von den unterschiedlichen Eßgewohnheiten der einzelnen Individuen ab.

Wasser ist ein einer der wichtigsten Endprodukte der Verflüchtigung von Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten im Körper. Die Wassermengen, die bei der Oxydation von 1 g je 1 dieser Substanzen entstehen, sind: Eiweiß 0,31 cm³, Fett 1,07 cm³, Kohlenhydrate 0,56 cm³. Man darf deshalb annehmen, daß pro 100 Cal 10–15 cm³ Wasser gebildet werden. Bei einer durchschnittlichen 3000 Cal rhen Diät entstehen deshalb täglich etwa 450 cm³ Oxydationswasser, weitere 150 cm³ werden durch den Wassergehalt der festen Speisen zugeführt. Der Rest der Wasseraufnahme wird durch Getränke gedeckt.

Die Bildung des Harnes beginnt mit der Abtrennung einer isotonischen Lösung vom Plasma. Zwischen den Glomeruli in den Nephronen fließt die Flüssigkeit durch die Bowman'schen Kapseln und in den Nierenkanälen wird ein großer Teil der osmotisch wirksamen Bestandteile des Filtrates und mit ihnen ein osmotisch äquivalente Menge Wasser rück-

Kaliumausscheidung

welche die Ausscheidungsgröße bestimmen, sind unbekannt. Frühere Untersuchungen ließen vermuten, daß der Serumkaliumspiegel und die Kaliummenge im Primärfiltrat eine Rolle spielen. Auf Grund neuerer Untersuchungen muß man jedoch annehmen, daß der Kaliumgehalt der Körper bzw. der Tubuluszelle eine kritische Größe bei der Regulierung der Kaliumausscheidung und Konservierung ist.

Die Erfahrung, daß im Harn mehr Kalium gefunden werden kann, als vom Glomerulus gleichzeitig filtriert wird, weist darauf hin, daß für die Kaliumausscheidung mindestens zwei Mechanismen in Frage kommen. Untersuchungen durch Mikropunktion ergaben eine Kaliumkonzentration im mittleren Drittel des proximalen Tubulus, die niedriger als im Plasma war. Erfaßt die aktive Rückresorption im dritten Drittel des proximalen Tubulus das gesamte Kalium, dann muß der zweite Mechanismus, nämlich die tubuläre Sekretion, ganz für die Kaliumausscheidung aufkommen. Linde (13) haben angenommen, daß das gesamte Kalium durch einen Ionenaustauschvorgang in den Harn gelangt, wobei das Kalium der Tubuluszellen gegen das Natrium im Glomerulusfiltrat ausgetauscht wird. Unter Ruhebedingungen scheidet der normale Mensch in der Regel zehn Prozent des Kaliums mit dem Primärfiltrat aus. Bei oraler Kaliumbelastung (entweder in der Form von Kaliumchlorid oder Kalumbicarbonat) kommt es zu einem raschen Anstieg der Kaliumausscheidung im Harn, mit einem Gipfel nach zwei bis drei Stunden, dabei erscheinen 40—50% des filtrierten Kaliums im Harn. Ist die oral gegebene Dosis größer als 0,5 mval/kg, reicht die renale Ausscheidung in der Regel nicht aus, um einen Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum zu verhindern. Die intravenöse Injektion von etwa 113 mval (1,5 mval/kg Körpergewicht, Injektionsdauer eine Stunde) führt zu einem raschen Anstieg der Kaliumausscheidung. Fortgesetzte Kaliumzufuhr befähigt den Körper in zunehmendem Maße mit Kalium umzugehen, so daß Dosen, die für den unvorbereiteten Organismus tödlich sind, unschädlich werden. Es ist nachgewiesen, daß unter diesen Bedingungen die Wirksamkeit der renalen Ausscheidung stark verbessert ist (13). Die Nieren sind aber nicht nur in der Lage, auch an ein vermehrtes Kaliumangebot anzupassen, sondern können bei vermindertem Kaliumzufuhr auch Kalium sparen. Diese Fähigkeit ist jedoch nicht so deutlich ausgeprägt, wie die bemerkenswerte Fähigkeit zur Natriumersparung. Bei Kostformen mit niedrigem Kaliumgehalt (10—15 mval/Tag) wurde die Harnausscheidung innerhalb 14 Tagen an die Zufuhr angeglichen (18). Nachdem auch durch die Faeces geringe Kaliummengen verloren wurden, war eine negative Bilanz wahrnehmbar. In der Anpassungszeit gingen 8—10% des gesamten Kaliums dem Körper verloren, der Serumkaliumspiegel fiel auf 3 mval/l, während der Bicarbonatspiegel anstieg. Andere Beobachter teilen mit, daß Patienten mit einer Diät von 15 mval je Tag, welche in der Lage waren das Stickstoffgleichgewicht aufrechtzuerhalten, die renale Kaliumausscheidung schon nach drei bis fünf Tagen an die Zufuhr anpassen konnten (156). Bei chronischem Erbrechen, in der Erholungsphase nach diabetischer Acidose, bei chronischen Diarrhoen und anderen Flüssigkeitsverlusten aus dem Magendarmkanal werden häufig Kaliumkonzentrationen im Harn beobachtet, die niedriger sind als die gleichzeitig bestimmten Plasmakonzentrationen. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß die Bestimmung des Harnkaliums ein brauchbarer Index für die Schwere und Dauer eines Kaliummangelzustandes sein kann. Bei einer Kaliumausscheidung von weniger als 10 mval/Tag ist ein schwerer Kaliummangel selbst dann anzunehmen, wenn der Serumkaliumspiegel nicht wesentlich verringert ist (146).

gesamten gebildeten Wärme auf diesem Wege abgegeben. Beim Erwachsenen beträgt der insensible Wasserverlust täglich $500 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ Körperoberfläche (800 cm^3 für einen Mann mit 70 kg und 1.73 m^2 Körperoberfläche).

Steigt die Temperatur der Umwelt oder die des Körpers über eine bestimmte Größe, dann wird der Wärmeverlust durch die gewöhnlichen Mechanismen unzureichend und die Schweißdrüsen treten in Funktion. Der Schweiß ist eine deutlich hypotone Lösung, die Natriumchlorid sowie geringe Mengen Kalium und andere Substanzen enthält. Die Konzentrationen von Natrium und Chloridionen liegen zwischen 30 und 60 mval/l . Der Kaliumverlust muß nur bei schweren Belastungen berücksichtigt werden, bei denen die Tubuli der Schweißdrüsen auf die Hormone der Nebennierenrinde in analoger Weise zu den Nierentubuli reagieren (39). Nachdem der Schweiß im Vergleich zur extracellulären Flüssigkeit hypoton ist, führt Schwitzen zu einem relativ größeren Verlust von Wasser als von Elektrolyten.

Die Wasserbilanz ist dann ausgeglichen, wenn die Wasseraufnahme so groß ist wie die Summe aus insensiblen Wasserverlust (beim normalen ruhenden Erwachsenen 800 bis $1000 \text{ cm}^3/\text{Tag}$) und der für die Harnausscheidung notwendigen minimalen Wassermenge von etwa $600 \text{ cm}^3/\text{Tag}$. Unter normalen Bedingungen ist der Wasserumsatz wesentlich größer. Bei Fieber nimmt der extrarenale Wasserverlust um ungefähr 500 cm^3 pro Grad Körpertemperaturanstieg zu und der Bedarf steigt dem entsprechend.

Natrium

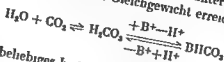
Natrium ist das wichtigste Kation der extracellulären Abteilung und stammt in der Regel sowohl aus der Nahrung als auch aus dem Trinkwasser. Das aufgenommene Ion wird nahezu vollständig aus dem Verdauungskanal resorbiert und unter normalen Bedingungen wird nur sehr wenig im Kot ausgeschieden. In den letzten Jahren ist nachgewiesen worden (169, 170), daß die Nettoresorption von Natrium im Verdauungskanal gegen das distale Ende hin zunimmt. Das heißt, daß die Nettoresorption im Colon höher ist als im Anfangsteil des Dunndarms, obwohl die Wechselzahl hier größer ist als im Colon. Im Dunndarm wird eine beträchtliche Natriummenge in beiden Richtungen (Ausscheidung und Resorption) bewegt. Das resorbierte Ion verteilt sich im Körper und geht in das Gesamtnatrium des Körpers ein. Natrium ist das osmotische Rückgrat der extracellulären Flüssigkeit. Im Plasma beträgt seine Konzentration 140 – 144 mval/l , im Zellwasser 35 mval/l . Es ist nachgewiesen, daß das intracelluläre Natrium ein Sechstel bis ein Neuntel des gesamten extracellulären Natriums beträgt (15). Nachdem das Volumen der intracellulären Flüssigkeit aber mehr als doppelt so groß ist wie das der extracellulären, ist die Konzentration des Natriums in der intracellulären Flüssigkeit sehr niedrig.

Die unterschiedliche Verteilung von Natrium und Kalium — Natrium ist das wichtigste Kation der extracellulären und Kalium das der intracellulären Flüssigkeit — ist bemerkenswert. Der Mechanismus, durch welchen die Konzentrationsunterschiede aufrechterhalten werden, ist trotz großer Bemühungen immer noch ein ungelöstes Problem. Auf der einen Seite wird angenommen, daß die Beziehung zwischen Natrium und Kalium durch die bekannten Gesetze der Verteilung von Ionen an semipermeablen Membranen in diesem Fall der Zellwand beherrscht wird. Auf der anderen Seite wird gegenwärtig fast allgemein die Hypothese vertreten, daß die Verteilung eine echte Arbeitsleistung des Zellstoffwechsels ist. DEAN (50, 51) nimmt an, daß Natrium frei in die Zelle hinein diffundiert und der extracelluläre intracelluläre Gradient durch einen aktiven Transport von Natrium nach außen (eine Natriumpumpe) auf

B carbonatausscheidung

Bicarbonat

Kohlendioxid und Wasser sind die Endprodukte des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. Die Ausscheidung von Kohlendioxid ist ein komplizierter Vorgang. Kohlendioxid und Wasser bilden zusammen Kohlensäure. Gelangt Kohlensäure in das leicht alkalische Blut, so verbindet sie sich mit einem Kation unter Bildung von Bicarbonat. Bis zwischen folgenden drei Formen ein Gleichgewicht erreicht ist:



(Dabei bedeutet B⁺ ein beliebiges Kation). Die relativen Mengen dieser drei Formen im Plasma (pH 7.4) können aus der Henderson Hasselbach Gleichung (S. 947) berechnet werden (15).

Eine normale Kost enthält kein oder nur sehr wenig Bicarbonat. Im Körper kommt es im wesentlichen aus dem Gewebsstoffwechsel. Aus dem Gewebe dringt CO₂ durch die Capillarwand ins Plasma ein und diffundiert ungehindert in die Erythrocyten. Die von den Erythrocyten daraus gebildete Bicarbonatmenge wird durch die Zellmembran gegen Plasmachlorid ausgetauscht, wodurch ein Anstieg des Plasma bicarbonates und eine Abnahme des Plasmachlorids eine Chloridverschiebung während der Passage durch die Capillaren zustande kommt. Die Kohlensäurekonzentration des Blutes wird durch die Atmung reguliert. Zur Aufrechterhaltung der normalen Bicarbonatkonzentration ist eine gegenseitige Abstimmung der gesamten Elektrolyte notwendig. Die Bicarbonatkonzentration wird vorwiegend durch die Funktion der Niere reguliert. Pitts (131) gibt an, daß der normale Erwachsene mit einer Filtrationsrate von 120 cm³ pro Minute innerhalb 24 Stunden ungefähr 4700 mval Bicarbonat filtriert. Nachdem nur 2—3 mval täglich ausgeschieden werden, ist die Bicarbonatdruckresorption eine weitere wichtige Funktion der Niere. Die Plasmakonzentration von 27 mval/l wird durch die Niere dadurch konstant gehalten, daß seine pro Liter Glomerulusfiltrat nur 24—28 mval ruckresorbieren kann selbst dann, wenn der Plasmaspiegel erhöht ist. Unter so abnormen Umständen wird alles überschüssige Bicarbonat durch die Niere ausgeschieden. Ein sehr wirksamer Mechanismus der in der Lage ist, eine akute Stoffwechselalkalose innerhalb 24 Stunden zu kompensieren.

Es ist sicher, daß der Harn der normalerweise in den distalen Tubulus gelangt das gleiche pH und die gleiche Konzentration darin gelöster Substanzen wie das Glomerulusfiltrat aufweist. Lediglich seine Menge hat stark abgenommen, nachdem vier Fünftel der filtrierten Flüssigkeit im proximalen Tubulus ruckresorbiert worden sind. Das unveränderte pH des Harnes der in den distalen Tubulus kommt, führt zu der Annahme, daß im proximalen Tubulus auch vier Fünftel des Bicarbonats resorbiert wurden, so daß nur ein Fünftel für die distale Ruckresorption übrig bleibt. Dieser ann sowohl durch die vollständige Ruckresorption von Bicarbonat (zusammen mit nem Kation) als auch durch die Secretion von Wasserstoffionen (S. 946) (Pitts 311) der Harn sauer werden. Bei normalem Plasmaspiegel wird sehr wenig Bicarbonat im Harn ausgeschieden. Doch gibt es verschiedene Krankheitsbilder bei denen carbonatausscheidung und Ruckresorption anomal sind.

Es neueren Befunden kann man annehmen, daß zwischen dem Partiardruck des Kohlendioxyds im Plasma (Plasma P_{CO₂}) und renaler Bicarbonatruckresorption eine enge Beziehung besteht (21, 130). Es konnte jedoch gezeigt werden, daß diese ung nur wirksam wird, wenn eine Veränderung der Wasserstoffionenkonzen-

gleichen mit 140 mval/l im Plasma. Dies ist nur möglich, wenn eine beträchtliche Arbeit für den aktiven Transportvorgang aufgebracht wird. Im proximalen Tubulus ist die Rückresorption isosmotisch, dies bedeutet, daß die fortschreitende Rückresorption von Natrium zusammen mit seinem osmotischen Begleiter Wasser die Natriumkonzentration im Harn des proximalen Tubulus nicht verändert. Daß die proximale tubuläre Rückresorption aber auch zu einem aktiven Vorgang, also unabhängig von der Rückresorption des Wassers, werden kann, zeigen Beispiele von extremer osmotischer Diurese, bei der manchmal mehr als die Hälfte des filtrierten Wassers in den Urin übergeht, während nur 10–31% des filtrierten Natriums ausgeschieden werden (15). Die geringe Natriumrückresorption im proximalen Tubulus ist zum Teil der Verdünnung in diesem Abschnitt zuzuschreiben. Solange die Flüssigkeitsmenge, die im proximalen Tubulus resorbiert wird, mit dem Plasma isotonisch bleibt, gelangen Wasser und Natrium in gleichen Proportionen in den distalen Tubulus. Die Natriummenge, die im distalen Tubulus resorbiert wird, wird durch die maximale Menge des Kations, die überhaupt resorbiert werden kann, bestimmt. Wieviel Natrium dorthin gelangt ist abhängig von der Filtrationsrate, ihr im wesentlichen proportional und kann geringer, gleich oder größer als diese maximale Menge sein. Der Rückresorptionsvorgang ist aktiv und muß gegen einen Konzentrationsgradienten wirksam werden. Die Rückresorption in den Tubuli ist so wirksam, daß es 30 bis 40 Tage dauert, bis es bei fehlender Natriumaufnahme zum Natriummangel kommt, vorausgesetzt, daß Natrium nicht auch auf anderen Wegen ausgeschieden wird. Die Natriumrückresorption ist einer der wichtigsten Vorgänge innerhalb der Niere und wird sehr genau reguliert. Die gesamte rückresorbierte Natriummenge ist gut auf den Natriumbedarf des Körpers abgestimmt.

Kalium

Obwohl die große Bedeutung des Kaliums als wichtigstes intracelluläres Kation seit längerem bekannt ist, sind viele Befunde experimenteller und klinischer Forschung erst in letzter Zeit erhoben worden. Die großen intracellulären Kaliumlager und ihre Beziehung zur intracellulären und extracellulären Flüssigkeit können deshalb heute genauer beschrieben werden. Kein anderer Ionen kann die Funktionen des Kaliums in der Zelle, in der die Kaliumkonzentration etwa 15mal höher ist als im extracellulären Raum, ersetzen. Kalium ist in der Zelle an Eiweiß, Phosphat, Sulfat und Glykogen gebunden und so teilweise in die Struktur des Zellprotoplasmas aufgenommen. Osmotisch wirksames Kalium ist in einer Konzentration vorhanden, welche die intracelluläre Flüssigkeit isotonisch mit der extracellulären macht.

Die Kaliumresorption erfolgt wie die Natriumresorption im Magendarmkanal. Es ist wahrscheinlich, daß im Ileum mehr Kalium als Natrium resorbiert wird, während im Colon die Natriumresorption größer ist (24). Die durchschnittliche tägliche Abgabe von Kalium in den Magendarmkanal beträgt etwa 10 mval. Der Verlust von Kalium im Kot ist doppelt so groß wie der von Natrium, aber trotzdem relativ klein. Die Sekrete des Magendarmkanals enthalten mehr Kalium als das Plasma (Tab. 123).

Nach der Zufuhr von Kalium gelangt das Ion zuerst in die extracelluläre Flüssigkeit. Wie die weitere Verteilung erfolgt, kann noch nicht zuverlässig gesagt werden. Neuere Arbeiten, bei denen radioaktive Kaliumisotope verwendet wurden, zeigen, daß eine Tracerdosis nach intravenöser Zufuhr praktisch sofort auf die Organe des Körpers verteilt wird. Die erste Phase der Kaliumaufnahme ist eine Funktion der Durchblutung, nicht des Kaliumgehaltes der Organe. Darauf folgt sofort als zweite

Wasserstoffionenkonzentration in den Körperflüssigkeiten

führt zu vermehrter Bicarbonatresorption in den Tubuluszellen (Pirrs (132)) wahrscheinlich als Reaktion auf den verschobenen Quotienten zwischen Bicarbonat und Kohlensäure. Bei der respiratorischen Acidose ist der Harn sauer, die Kaliumkonzentration im Plasma und die Kaliumausscheidung im Harn sind normal.

Bei der respiratorischen Alkalose kommt es zur Verminderung des P_{CO_2} zur Verminderung der Kohlensäurekonzentration und endlich zu einer Verminderung der Bicarbonatresorption durch den Nierentubulus. Diese Reaktion ist die Folge einer verminderten Wasserstoffionenkonzentration innerhalb der Tubuluszellen. Der Harn ist deshalb alkalisch. Hält die respiratorische Alkalose längere Zeit an, so wird die Bicarbonatresorption dennoch vollständig, weil das gesamte Plasmabicarbonat abnimmt und damit die Bicarbonatkonzentration im Primärfiltrat unter 2 mval/l absinkt. Infolgedessen wird der Harn sauer. Eine zweite zu berücksichtigende Tatsache ist auch hier wieder der intracelluläre Kaliummangel, der im Zusammenhang mit chronischer respiratorischer Alkalose häufig beobachtet wird und zu vermehrter Bicarbonatresorption und saurem Harn führt. Diese Tatsache ist klinisch wichtig, weil die chronische respiratorische Alkalose häufiger als die akute beobachtet wird.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß ein Anstieg des Plasma P_{CO_2} bei respiratorischer Acidose oder bei Verminderung der intracellulären Kaliumkonzentration als Ursache oder Folge einer Stoffwechselalkalose oder chronisch respiratorischen Alkalose zu einer Vermehrung der Bicarbonatresorption führt, während die akute respiratorische Alkalose mit niedrigem Plasma P_{CO_2} oder Kaliuminfusionen mit darauffolgendem Ansteigen der intracellulären Kaliumkonzentration die Bicarbonatresorption verringert.

Regulation des Saure Basen Gleichgewichtes der Körperflüssigkeiten

Normalerweise sind die zahlenmäßigen Beziehungen der Elektrolyte im Plasma und in der interstitiellen Flüssigkeit innerhalb enger Grenzen festgelegt. Deutliche Störungen dieser Beziehungen führen zu schweren sekundären Störungen im Zellstoffwechsel. Die Körperflüssigkeiten sind elektrisch neutral, die Ladung aller Kationen entspricht der Ladung aller Anionen. Das pH der extracellulären Flüssigkeit ist 7,4 (7,35 — 7,45), während das pH der intracellulären Flüssigkeit zwischen 6,8 und 7,0 liegt. Die intracelluläre Flüssigkeit weist also eine etwas höhere Wasserstoffionenkonzentration auf. Zur Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration und des Gleichgewichtes zwischen Kationen und Anionen innerhalb und außerhalb der Zellen stehen verschiedene Puffersysteme, nämlich Bicarbonat, Phosphat, Hämoglobin und Protein sowie die Mechanismen der Atmung und der Niere zur Verfügung.

Puffersysteme des Körpers bestehen aus zwei Teilen, nämlich einer schwachen Säure und einem Salz dieser Säure. Die Wasserstoffionenkonzentration der Pufferlösung ist dem Quotienten aus den Konzentrationen der freien Säure und dem Salz proportional. Diese Beziehung kommt in der Henderson Hasselbach Gleichung zum Ausdruck:

$$pH = pK + \log \frac{[Salz]}{[Säure]}$$

$$[H^+] = K \frac{[Säure]}{[Salz]}$$

gleichen mit 140 mval/l im Plasma. Dies ist nur möglich, wenn eine beträchtliche Arbeit für den aktiven Transportvorgang aufgebracht wird. Im proximalen Tubulus ist die Rückresorption isosmotisch, dies bedeutet, daß die fortschreitende Rückresorption von Natrium zusammen mit seinem osmotischen Begleiter Wasser die Natriumkonzentration im Harn des proximalen Tubulus nicht verändert. Daß die proximale tubuläre Rückresorption aber auch zu einem aktiven Vorgang also unabhängig von der Rückresorption des Wassers werden kann, zeigen Beispiele von extremer osmotischer Diurese, bei der manchmal mehr als die Hälfte des filtrierten Wassers in den Urin übergeht, während nur 10–30% des filtrierten Natriums ausgeschieden werden (154). Die geringe Natriumrückresorption im proximalen Tubulus ist zum Teil der Verdünnung in diesem Abschnitt zuzuschreiben. Solange die Flüssigkeitsmenge, die im proximalen Tubulus resorbiert wird, mit dem Plasma isotonisch bleibt, gelangen Wasser und Natrium in gleichen Proportionen in den distalen Tubulus. Die Natriummenge, die im distalen Tubulus resorbiert wird, wird durch die maximale Menge des Kations, die überhaupt resorbiert werden kann, bestimmt. Wieviel Natrium dorthin gelangt ist, abhängig von der Filtrationsrate, ihr im wesentlichen proportional und kann geringer, gleich oder größer als diese maximale Menge sein. Der Rückresorptionsvorgang ist aktiv und muß gegen einen Konzentrationsgradienten wirksam werden. Die Rückresorption in den Tubuli ist so wirksam, daß es 30 bis 40 Tage dauert, bis es bei fehlender Natriumaufnahme zum Natriummangel kommt, vorausgesetzt, daß Natrium nicht noch auf anderen Wegen ausgeschieden wird. Die Natriumrückresorption ist also eine der wichtigsten Vorgänge innerhalb der Niere und wird sehr genau reguliert. Die gesamte rückresorbierte Natriummenge ist gut auf den Natriumbedarf des Körpers abgestimmt.

Kalium

Obwohl die große Bedeutung des Kaliums als wichtigstes intracelluläres Kation seit langem bekannt ist, sind viele Befunde experimenteller und klinischer Forschung erst in letzter Zeit erhoben worden. Die großen intracellulären Kaliumlager und ihre Beziehung zur intracellulären und extracellulären Flüssigkeit können deshalb heute genauer beschrieben werden. Kein anderes Ion kann die Funktionen des Kaliums in der Zelle, in der die Kaliumkonzentration etwa 15mal höher ist als im extracellulären Raum, ersetzen. Kalium ist in der Zelle an Eiweiß, Phosphatreste und Glykogen gebunden und so teilweise in die Struktur des Zellprotoplasmas aufgenommen. Osmotisch wirksames Kalium ist in einer Konzentration vorhanden, welche die intracelluläre Flüssigkeit isotonisch mit der extracellulären macht.

Die Kaliumresorption erfolgt wie die Natriumresorption im Magendarmkanal. Es ist wahrscheinlich, daß im Ileum mehr Kalium als Natrium resorbiert wird, während im Colon die Natriumresorption größer ist (21). Die durchschnittliche tägliche Abgabe von Kalium in den Magendarmkanal beträgt etwa 66 mval. Der Verlust von Kalium im Kot ist doppelt so groß wie der von Natrium, aber trotzdem relativ klein. Die Secrete des Magendarmkanals enthalten mehr Kalium als das Plasma (Tab. 123).

Nach der Zufuhr von Kalium gelangt das Ion zuerst in die extracelluläre Flüssigkeit. Wie die weitere Verteilung erfolgt, kann noch nicht zuverlässig gesagt werden. Neuere Arbeiten, bei denen radioaktive Kaliumisotope verwendet wurden, zeigen, daß eine Tracerdosis nach intravenöser Zufuhr praktisch sofort auf die Organe des Körpers verteilt wird. Die erste Phase der Kaliumaufnahme ist eine Funktion der Durchblutung, nicht des Kaliumgehaltes der Organe. Darauf folgt sofort als zweite

geatmet wird. Normalerweise sind etwa 25 mval/l der Kationen in der extracellulären Flüssigkeit von der gleichen Menge Bicarbonatanion, gedeckt.

Nahe verwandt mit den Puffersystemen sind die Austauschmechanismen, welche für die Wiederherstellung der verschiedenen Puffer von großer Bedeutung sind. Obwohl wir eine Stoffwechselalkalose oder -acidose von einer respiratorischen abtrennen, sind die meisten Störungen in der Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration gemischter Natur und die Folge pulmonaler und renaler Störungen bzw. Kompensationsmechanismen. Die Atmung, welche die Ausscheidung des Kohlendioxids reguliert, steht unter der Kontrolle des Atmungszentrums in der Medulla. Nachdem zwischen den Partialdrücken des CO_2 im Arterienblut und im Alveolargas (40 mm Hg) ein Gleichgewicht herrscht, wirkt jede Zunahme des Kohlendioxids in der eingeatmeten Luft auf dem Weg über das Arterienblut als Reiz auf das medullare Atmungszentrum. Frequenz und Tiefe der Atmung werden von anderen Zentren beherrscht, die ebenfalls im Hirnstamm sitzen. Die Chemorezeptoren im Aortenbogen und im Carotissinus sprechen vorwiegend auf Sauerstoffmangel an. Daneben wird die Atmung auch noch von Veränderungen in der Wasserstoffionenkonzentration beeinflusst, d. h. von der Verschiebung des Bicarbonatkohlensäurequotienten von 20 : 1 auch bei konstanter Gesamtkohlendioxidkonzentration.

Zunahme und Abnahme der Kohlensäure macht eine Zunahme oder Abnahme der Bicarbonationenkonzentration notwendig, um die Wasserstoffionenkonzentration im Normalbereich zu halten. Es ist die Aufgabe der Niere, die Menge von fixem Kation auf die Bicarbonatkonzentration einzustellen. Während normalerweise fixes Kation (Na^+ und K^+) konserviert wird, kann es unter Umständen nötig werden, eine drohende Alkalose durch die Ausscheidung von fixem Kation zusammen mit dem Bicarbonatanion zu bekämpfen. Für die Konservierung von Kation hat die Niere drei Möglichkeiten, die alle darauf beruhen, aus dem Glomerulusfiltrat eine hinreichende Menge Kation zusammen mit Bicarbonat rückzuabsorbieren und dafür saure Produkte im Harn zusammen mit anderen Kationen auszuscheiden. Die drei Mechanismen sind: Vollständige Rückresorption des gesamten Bicarbonates, Ver wandlung der Puffersalze des Harns in Säure durch Substitution eines Kations durch ein Wasserstoffion in der Flüssigkeit des Tubulus und Ausscheidung fixer Anionen mit Ammonium als Kation, um Natrium, Calcium oder Kaliumionen zu sparen. Man hat früher angenommen, daß diese Mechanismen unabhängig voneinander wirken, obwohl sie einen gemeinsamen Zweck verfolgen. Erst 1945 haben Pitts und Mitarbeiter (131) nachgewiesen, daß alle kationensparenden Mechanismen der Niere auf eine gemeinsame Grundreaktion zurückgeführt werden können, welche die Grundlage für die Funktion der Niere im Saure Basen Gleichgewicht überhaupt ist. Wie erwähnt, kann in der Tubuluszelle folgender Vorgang ablaufen:



Hemmung der Kohlensäureanhydrase führt zu einer Verminderung der titrierbaren Säuren im Harn.

Von den oben aufgezählten Mechanismen ist der erste und wichtigste mit dem die Niere auf Acidose reagiert, die Konservierung aller zum Bicarbonat gehörenden fixen Kationen. Dies geschieht, indem das Natrium des dissoziierten Natriumbicarbonates in der Tubulusflüssigkeit gegen Wasserstoffionen ausgetauscht wird (12). Das dabei im Nierentubulus entstehende CO_2 diffundiert in die Tubuluszellen und dann in die

anfall dann beobachten, wenn Kalium aus dem extracellulären in den intracellulären Raum verschoben wird, während der Gesamtkaliumgehalt des Körpers unverändert bleibt

Kalium ist für die Zellfunktion unentbehrlich und stellt einen Baustein der Zellstruktur dar. Bei der Proteinsynthese erfolgt ein dauerhafter Einbau von Kalium in diese Struktur. Im Muskel findet man ungefähr 3 mval Kalium/g Stickstoff. Negative Kaliumbilanz kann zu wachsender Degeneration von Myocard und Skelettmuskel führen. Auch bei der Glykogenbildung innerhalb der Zelle wird Kalium abgelagert und zwar pro Gramm Glykogen 30 mval Kalium. Die pharmakologische Bedeutung des Kaliums beruht auf seiner Wirkung bei den Vorgängen der elektrischen Aktivität von Nerv und Muskel. Die Erregungsausbreitung sowohl im vegetativen als auch im autonomen Nervensystem kann durch sehr hohe oder sehr niedrige Kaliumkonzentrationen in der extracellulären Flüssigkeit gehemmt werden. Beim Ruhemembranpotential sind die intracelluläre Kaliumkonzentration und die extracelluläre Natriumkonzentration hoch. Die Depolarisation geht mit einem raschen Eindringen von Natriumionen in die Nerven oder Muskelfasern und gleichzeitigem Ausstrom von Kalium einher. Die depolarisierende Wirkung des Kaliums auf Ganglienzellen und motorische Endplatten sowie die depolarisierende Wirkung von Acetylcholin an diesen Stellen stehen in enger Beziehung zu einem Kaliumfluß nach außen. Die Reizung einer Nervenfasern bewirkt eine Zunahme der Kaliumkonzentration in der Flüssigkeit um das zugehörige autonome Ganglion. Auch Muskelaktivität wird von einem ähnlichen Natrium-Kalium-Ionenaustausch begleitet. In dem Maß, in dem Kalium den Muskel verläßt, nimmt auch die durch einen gleich starken Reiz hervorgerufene Muskelspannung ab.

Kalium kann auch eine Muskelkontraktion bewirken, wenn es örtlich auf die Oberfläche einer isolierten Muskelfaser aufgebracht wird. Anscheinend ist es in der Lage, eine kritische Depolarisation hervorzurufen und dadurch einen Impuls auszulösen. Man nimmt deshalb an, daß die Auslösung der Muskelkontraktion durch das Ion in erster Linie ein Effekt auf die Membrandepolarisation ist. Die familiäre paroxysmale Lähmung ist während der Perioden mit Muskelschwäche durch eine Hypokaliämie gekennzeichnet und spricht prompt auf Kaliumtherapie an. Es ist nicht bekannt, auf welche Weise die physiologischen Vorgänge bei dieser sehr interessanten Krankheit verändert sind.

Die Wirkung des Kaliums auf das Herz ist eine doppelte und betrifft sowohl die Erregungsausbreitung als auch die Kontraktilität des Muskels. Bei sehr niedrigen Serumkaliumkonzentrationen kommt es zum Herzstillstand in der Systole. In hohen Konzentrationen hat Kalium eine hemmende Wirkung auf die Tätigkeit des Myocards und das Herz versagt in der Diastole. Das Elektrokardiogramm, das eine wichtige Hilfe bei der Erkennung von Störungen des Kaliumstoffwechsels darstellt, kann weder mit dem Gesamtkalium des Körpers noch mit den extra- oder intracellulären Kaliumkonzentrationen in eine genaue Beziehung gebracht werden. Trotz dieser fehlenden strengen Korrelation zwischen EKG-Veränderung und Kaliumspiegel bleibt das EKG eine wertvolle Hilfe bei allen klinischen Problemen, die mit dem Kaliumhaushalt zusammenhängen. Die elektrokardiographischen Veränderungen, die bei Hyper- und Hypokaliämie beobachtet werden, sind an den entsprechenden Stellen (S. 963-966) abgehandelt.

Die Fähigkeit der Niere, die Höhe der Kaliumausscheidung zu verändern, verhindert eine zu starke Retention oder einen zu großen Verlust dieses Ions. Die Faktoren,

Wandlung von HPO_4^{2-} in H_2PO_4^- entsteht. Auch dieser Vorgang ist ein Austausch von Natrium gegen Wasserstoffionen (Abb. 226b). Die Bedeutung eines Puffersalzes bei der Ansäuerung des Harnes ist hinreichend belegt. Der menschliche Harn kann nicht saurer als ungefähr pH 4,4 werden, bei diesem pH ist die Wasserstoffionenkonzentration etwa 10^5 mal größer als die der extracellulären Flüssigkeit. Die Wasserstoffionensekretion muß also gegen einen hohen Konzentrationsgradienten erfolgen und der Puffer hat die Funktion diesen Konzentrationsgradienten so gering wie möglich zu halten, um die Ausscheidung maximaler Mengen titrierbarer Säuren zu gewährleisten.

Die Tubuluszellen bilden während der Acidose aus Glutamin und gewissen anderen Aminosäuren Ammoniak. Dieses Ammoniak diffundiert ungehindert in den tubulären Harn. Ist der Harn sauer als Ergebnis des Austausches von Wasserstoff und Natriumionen, so reagiert das Ammoniak sofort mit dem Wasserstoffion unter Bildung des Ammoniums. Dies führt zu zwei wichtigen Folgen. Auf der einen Seite wird der Konzentrationsgradient der Wasserstoffionen zwischen Tubuluszellen und Tubulusharn verringert und weiterer aktiver Transport von Wasserstoffionen ermöglicht. Auf der anderen Seite bleibt der Konzentrationsgradient für Ammoniak zwischen Tubuluszelle und Harn aufrechterhalten, wodurch weiterhin Ammoniak passiv diffundieren kann (Abb. 226c) (76). Die erwähnten Wirkungen der Veränderungen im Kohlendioxidpartialdruck, aber auch die Folgen der Hemmung der Kohlensäureanhydrase zeigen, daß die Kohlensäure die wichtigste Quelle für das Wasserstoffion in den Zellen der Nierentubuli darstellt.

Soweit hat sich die Besprechung nur mit dem Austauschmechanismus für Natrium und Wasserstoffionen als Reaktion auf Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes innerhalb des Körpers befaßt. Häufig werden solche Störungen aber auch von einer Veränderung des Kaliumstoffwechsels begleitet. Zwei Faktoren scheinen dafür verantwortlich. Zunächst gibt es Verschiebungen von Kationen, welche die Bewegung des Kaliums in die Zellen und aus den Zellen begleiten, außerdem scheint ein reziprokes Verhältnis in der Ausscheidung von Kalium und Wasserstoffionen zu bestehen. Die Kaliumausscheidung im Rahmen der Säure-Basen-Regulation ist noch nicht völlig geklärt. Kalium im Harn kann sowohl aus tubulärer Sekretion als auch aus dem Glomerulusfiltrat stammen (S. 93b). Die tubuläre Kaliumausscheidung, also der Kaliumzusatz zum Primärfiltrat, geschieht durch einen Ionenaustauschmechanismus

.....

Acidurie. Aus diesem Grunde nimmt man an, daß Kalium und Wasserstoffion im Wettbewerb um einen gemeinsamen Ausscheidungsmechanismus (kompetitive Sekretion) stehen (Abb. 226d). Dieser Gedanke wird noch verstärkt durch die Abnahme der Wasserstoffionenausscheidung und Zunahme der Kaliumausscheidung nach Zufuhr eines Kohlensäureanhydrasehemmstoffes. Man kann also sagen, daß bei einem Überschuß von Kaliumionen in den Tubuluszellen die Wasserstoffionenausscheidung verringert und der Harn alkalisch wird. Im Kaliummangel dagegen scheiden die Tubuluszellen vermehrt Wasserstoffionen aus und der Harn wird sauer (114). Es ist möglich, daß bei der hypokaliämischen Alkalose nach starkem Kaliumverlust wie z. B. durch eine Darmfistel ein weiterer Mechanismus in Aktion tritt. Cooke (42) nimmt an, daß infolge einer negativen Kaliumbilanz das Kalium die Zellen verläßt und vorwiegend durch Natrium ersetzt wird. Der Austausch soll jedoch nicht in einem Verhältnis von 1:1 geschehen, sondern für drei Kaliumionen, welche die Zelle verläßt

Chlorid

Das Chloridion steht unter den Anionen des Plasmas mengenmäßig bei weitem an erster Stelle. Seine tägliche Aufnahme hängt weitgehend von der Kost ab und beträgt in der Form von Kochsalz 100–200 mval pro 24 Stunden. Die Resorption des Nahrungschlorids im Magendarmkanal geschieht ähnlich wie die des Natriums. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß Chlorid bei der Resorption zum Teil gegen Bicarbonat ausgetauscht werden kann, wodurch der Darminhalt alkalisch wird (81). Im Bereich des Colons überwiegt die Chloridresorption gegenüber der des Natriums. Im Ileum ist dieser Unterschied nicht nachweisbar. Das absorbierte Ion gelangt in den extracellulären Flüssigkeitsraum, wo seine Konzentration normalerweise auf 90–103 mval/l eingestellt wird.

Unter der Annahme, daß Chlorid ein ausschließlich extracelluläres Ion ist, wurde das radioaktive Isotop für die Bestimmung des extracellulären Raumes verwendet. Die Werte für den Chloridraum (71–164 l) nämlich 27% des Körpergewichtes und die Werte für das gesamte austauschbare Chlorid 27–31 mval/kg Körpergewicht sind jedoch zu groß, um durch eine ausschließlich extracelluläre Verteilung erklärt zu werden. Radiochlorid wird auch mit den Ionen innerhalb der Zellen ausgetauscht, deren Konzentration 25 mval/l Zellsasser beträgt (170).

Chlorid spielt eine wesentliche Rolle in der Pufferung des Blutes während des Sauerstoff- und Kohlendioxid-austausches in den Erythrocyten. Dieser Wechsel von Chlorid und Bicarbonat (Chloridverschiebung) ist dafür verantwortlich, daß Plasma aus arteriellem Blut mehr Chlorid enthält als Plasma aus venösem Blut.

Plasmachlorid ist weiterhin die wichtigste Quelle für die Salzsäurebildung in den Zellen der Magenschleimhaut (78). Solange der Magen secretiert, nimmt die Bicarbonatkonzentration im Venenblut zu, während die Chloridkonzentration nur sehr wenig abnimmt, wahrscheinlich weil die Konzentration von Wasser und Chloridionen im Magensaft nicht wesentlich anders ist als im Blut (Tab. 123). Starker Salzsäureverlust durch Erbrechen oder Magenspülung kann zu deutlicher Stoffwechselalkalose führen. Der Chloridverlust wird durch die Bicarbonatvermehrung kompensiert und es folgt ein Kaliumverlust, wie er immer bei Stoffwechselalkalose auftritt. (Auch primäre Verluste von intracellulärem Kalium führen zu einer Zunahme des Bicarbonats und Verdrängung mit darauffolgender Ausscheidung von Chlorid.) Darrow und Pratt (46) nehmen eine direkte Beziehung zwischen der Konzentration von Chlorid und der intracellulären Kaliumkonzentration an. Die Chloridausscheidung begleitet die Natriumausscheidung, jedoch werden beide Ionen nicht in konstanten Proportionen ausgeschieden. Früher wurde angenommen, daß die Nierentubuli zunächst Natrium rückresorbieren und das Chlorid als ein indifferentes Ion passiv folgt. Neuerdings hält man es für wahrscheinlich, daß die Verhältnisse umgekehrt liegen, also Chloridionen von den Tubuluszellen primär rückresorbiert werden. Dies scheint jedenfalls der Fall zu sein, wenn Quecksilber auf das Tubulusepithel einwirkt.

Die Höhe der Chloridausscheidung wird durch die Aufnahme bestimmt und erfolgt hauptsächlich gemeinsam mit der Ausscheidung von Natrium, Ammonium, Kalium oder Calciumionen. Ist die Chloridbilanz ausgeglichen, so ist die Ausscheidung durch den Harn gleich der Aufnahme abzüglich der Menge, die auf anderen Wegen wie Schweiß oder Faeces verloren gehen.

Die *respiratorische Acidose* kann bei allen Lungenkrankheiten auftreten da den Gasaustausch und die Kohlendioxydausscheidung durch die Lunge behindert. In dem Maß in dem Kohlendioxyd retiniert wird, nimmt die extracelluläre Kohlensäurekonzentration zu und der Quotient zwischen Bicarbonat und Kohlensäure ab gleich bedeutend mit einer vermehrten Wasserstoffionenkonzentration. Mit der Zunahme der Kohlensäurekonzentration beginnt die Niere Bicarbonationen zu konservieren. Die Ausscheidung von Chlorid kann statt dessen vergrößert sein. Es kommt zu einer Zunahme von Bicarbonationen im Plasma. Bei der respiratorischen Acidose ist also der Serumbicarbonat Spiegel erhöht, und dadurch ist eine Verwechslung der kompensierten Form mit der metabolischen Alkalose möglich.

Die *respiratorische Alkalose* entsteht am häufigsten durch Hyperventilation auf Grund organischer oder funktioneller Störungen des Atmungszentrums. Sie führt zu einer Abnahme des Partialdruckes des Kohlendioxyds in den Alveolen und damit zu einer Abnahme der extracellulären Kohlensäurekonzentration. Der Quotient zwischen Bicarbonat und Kohlensäure ist vergrößert, das pH nimmt zu, die Alkalose tritt auf. Der Bicarbonat-Kohlensäure-Quotient kann im weiteren wieder normalisiert werden, aber die Konzentrationen beider Substanzen liegen dabei deutlich unter dem Normalen.

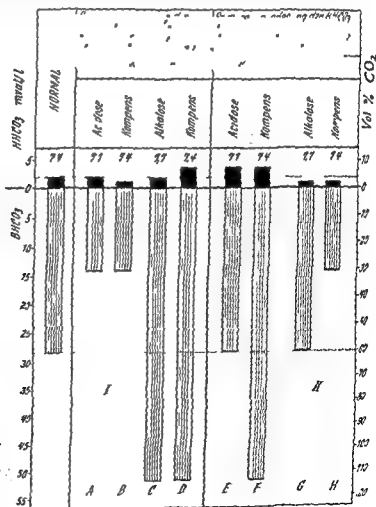


Abb 227 Schema der Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes und ihrer Kompensation

tration durch Störungen der Atmung zustande kommt wenn also die Veränderung des P_{CO_2} und damit der extracellulären Kohlensäurekonzentration das primäre ist, wie bei der respiratorischen Acidose und der akuten respiratorischen Alkalose. Bei der Stoffwechselacidose, bei der primär die extracelluläre Bicarbonatkonzentration verändert ist, kann der P_{CO_2} niedrig sein, obwohl die Bicarbonatrückresorption vollständig ist. Die Stoffwechselalkalose wird, solange sie nicht durch Kaliummangel kompliziert ist, von einer vermehrten Bicarbonatausscheidung begleitet. Tritt Kaliummangel zur Alkalose, so wird der Harn sauer, ein Anzeichen für die vollständige Bicarbonatrückresorption.

Es folgt daraus, daß der P_{CO_2} auf die renale Rückresorption des Bicarbonats nur wirksam wird, wenn durch ihn die intracelluläre Wasserstoffionenkonzentration innerhalb der Tubuluszelle verändert ist. PITTS, SULLIVAN und DORNAN (132) nehmen an, daß bei zunehmendem CO_2 Partialdruck innerhalb der Tubuluszelle durch die katalytische Wirkung der Kohlensäureanhydrase vermehrt Kohlensäure entsteht und damit vermehrt Wasserstoffionen zur Verfügung gestellt werden, die ihrerseits dann gegen Kationen ausgetauscht werden können. Dementsprechend wurde eine Verminderung des Kohlendioxidpartialdruckes die für Austauschvorgänge verfügbare Menge Wasserstoffionen und damit auch die Bicarbonatrückresorption verringern.

Um dies zu erläutern, seien einige Störungen bei denen dieser Mechanismus von Bedeutung sein konnte, kurz besprochen: Stoffwechselalkalose, wie sie durch die Zufuhr von Natriumlactat oder die Infusion von Natriumbicarbonat erzeugt werden kann, führt zu vermehrter Bicarbonatausscheidung, und der Harn ist stark alkalisch.

Bei der hypochlorämischen Alkalose, wie sie durch den Verlust von Chlorid durch den Magen entsteht, bleibt die Bicarbonatrückresorption während der ersten drei Tage normal (24–27 mval/l Primärfiltrat) so daß überschüssiges Bicarbonat „überläuft“. Der Harn ist alkalisch oder neutral. Nimmt der Chlorid- und Wasserverlust ohne Ersatz zu, so kommt es zu einer Störung des Gleichgewichtes zwischen Anionen und Kationen und einem Anstieg des Bicarbonatgehaltes im Plasma. Der Verlust von Kalium mit Harn und Magensaft führt nun zu einem intracellulären Kaliummangelzustand, zu Dehydratation und Hypovolämie, die ihrerseits eine Verminderung der Filtration im Glomerulus hervorruft. Als Folge des intracellulären Kaliummangels tritt eine relative Vermehrung der Wasserstoffionenkonzentration in den Tubuluszellen auf, und Bicarbonat wird vollständig rückresorbiert. Trotz der Alkalose wird dann ein saurer Harn ausgeschieden. Diese Hypothese beruht auf der Annahme eines gemeinsamen Secretionsmechanismus in den distalen Tubuluszellen, um den Wasserstoff und Kaliumionen konkurrieren. Der Befund eines sauren Harnes bei hypochlorämischer Alkalose ist ein klinisch wichtiges Symptom, das auf eine zusätzliche Kaliumverarmung hinweist.

Alkalose läßt sich auch nach einem schweren, primär intracellulären Kaliummangel entwickeln. In diesem Zustand ist die Bicarbonatrückresorption vermindert, und es tritt eine vermehrte renale Rückresorption von Bicarbonat und bicarbonatbegleitendem Kation ein. Die Ausscheidung von Ammonium und titrierbarer Säure kann dabei normal sein.

Bei der respiratorischen Acidose ist der P_{CO_2} in den Alveolen und in der extracellulären Flüssigkeit infolge verringerter Ventilation erhöht. Die Erhöhung des P_{CO_2}

Saure Basen Haushalt zu regulieren und Natrium ruckzuresorbieren wenn auch in unzureichenden Mengen

Zufuhr von Aldosteron, einem hochwirksamen salzregulierenden Steroid führt bei Nebenniereninsuffizienz zu einer Abnahme des Harnnatriums. Gleichzeitig nimmt die Bildung von Primärharn zu und damit das im Primärharn ausgeschiedene Natrium, es kommt zu einer erhöhten tubulären Natriumrückresorption. Gleichzeitig wird eine Zunahme der Ausscheidung von Wasserstoff und Kaliumionen beobachtet. Ein Überschuß des Hormons führt zu Natriumretention, Kaliummangel und Alkalose wie es CONN (40) in seiner Beschreibung des primären Aldosteronismus gezeigt hat. Es ist sehr wichtig daß bezüglich der Aldosteronsecretion die Nebennierenrinde nur teilweise durch ACTH reguliert wird (152). Einen größeren Einfluß scheint das Volumen der extracellulären Flüssigkeit zu haben, einen geringeren die Natriumkonzentration. Unabhängig von diesem Mechanismus haben auch große Kaliumbelastungen eine anregende Wirkung auf die Aldosteronsecretion (100). Eine vermehrte Aldosteronsecretion ist bei einer Reihe von Patienten mit Herz-, Leber- oder Nierenkrankheiten bei denen das extracelluläre Volumen stark vergrößert war, und die Werte für Serumkalium normal waren beobachtet worden (105). Die Ursache die zu einer Vermehrung des Aldosterons im Kreislauf führt, ist noch nicht geklärt.

Der große Einfluß der Nebennierensteroiden auf Stoffwechsel und Ausscheidung der Elektrolyte führte zu der Hypothese daß diese Hormone den Wasserstoffwechsel

der Ausscheidung von zugeführtem Wasser. Untersuchungen der Nierenfunktion bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz haben gezeigt daß der Plasmafluß durch die Niere und die Bildung von Glomerulusfiltrat verringert sind. Diese Befunde können die verminderte Wasserdiurese ohne weiteres erklären. Weitere Untersuchungen führten jedoch zu dem Ergebnis daß die Harnbildung stärker reduziert ist als dies durch eine verminderte Nierenfunktion erklärt werden kann. Möglicherweise liegt die Ursache darin daß der natürliche Antagonist des antidiuretischen Hormons der Hypophyse wegfällt. GAUNT (73) und seine Mitarbeiter nehmen auf Grund klinischer und experimenteller Befunde an daß der wesentlichste Einfluß der Rindensteroiden auf den Wasserstoffwechsel die tubuläre Rückresorption betrifft.

Wie bereits ausgeführt nimmt man heute an (10, 176) daß die Rückresorption von gelösten Substanzen im proximalen Tubulus von passiver Diffusion von Wasser begleitet wird, der sogenannten obligatorischen Wasserrückresorption die 80—85% des Glomerulusfiltrates betrifft und die durch physiologische Mechanismen un-

angeboten diesem Teil des Nephrons ist die Rückresorption von gelösten Substanzen abhängig von der Rückresorption des Wassers und umgekehrt, obwohl auch hier noch im Zusammenhang mit der aktiven Rückresorption von gelösten Substanzen eine isosmotische Rückresorption von Wasser stattfinden kann. Darüber hinaus steht die Wasserrückresorption unter dem Einfluß des antidiuretischen Hormons, das die sogenannte fakultative Rückresorption des osmotisch freien Wassers verur-

Die Sofortregulierung des pH beruht fast ausschließlich auf den relativen Konzentrationen von Bicarbonat und Kohlensäure. Maßgebend ist dabei der Quotient aus den Konzentrationen dieser Substanzen nicht ihre absoluten Mengen. Normalerweise ist das Verhältnis $\text{HCO}_3^- : \text{H}_2\text{CO}_3 \approx 20 : 1$. Die Kohlensäure verhält sich wie eine schwach dissoziierte Säure und als Endprodukt des Stoffwechsels durchdringt sie alle Körpergewebe. Sie steht mit Wasser und Kohlendioxyd im Gleichgewicht $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$. Die Einstellung des Gleichgewichtes wird sowohl in den Tubuluszellen als auch im Lungengewebe durch die Kohlensäureanhydrase katalysiert. Veränderungen in der Kohlensäurekonzentration sind durch die Atmung, Veränderungen des Bicarbonats durch den Stoffwechsel der Nieren bedingt. Zusatz von Säure führt im Bicarbonat-Kohlensäuresystem zu einer Verringerung des Bicarbonats und zu einem Quotienten der kleiner als 20 : 1 ist. Die freigesetzte Kohlensäure wird als CO_2 von den Lungen abgegeben, wodurch der ursprüngliche Quotient wieder hergestellt wird. Zusatz von Alkali verschiebt den Quotienten auf die Seite des Bicarbonats, so daß er größer als 20 : 1 wird. Es erfolgt eine Ausscheidung des Bicarbonats durch die Nieren und Wiederherstellung des Quotienten. Kohlendioxyd besitzt eine hohe Diffusionsgeschwindigkeit im Gegensatz zur Kohlensäure, die wie alle anderen Säuren sehr langsam diffundiert. Schon HOWEN SMITH hat darauf hingewiesen, daß in einer wäßrigen Lösung 91,9% des gesamten Kohlendioxyds als solches und nicht als Kohlensäure vorliegen.

Der biologisch wichtige Phosphatpuffer wird aus zwei Salzen der Phosphorsäure, nämlich Natriumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat im Verhältnis 1 : 1 gebildet (Abb. 86 S. 52). Der Quotient wird durch Ausscheidung von Säure oder alkalischen Salzen im Harn aufrechterhalten bzw. neu eingestellt. Während das Bicarbonatpuffersystem vornehmlich in der extracellulären Flüssigkeit wirkt, erfüllt der Phosphatpuffer seine Aufgabe im wesentlichen in der Zelle.

In den Erythrocyten wirken Oxyhamoglobin und Hamoglobin als schwache Säuren und besitzen zusammen mit Kationen die Eigenschaft eines Puffers. Oxyhamoglobin ist die stärkere Säure und puffert deshalb nicht so gut wie die reduzierte Form, deren Pufferwirkung sehr wichtig ist und für ungefähr 60% der Kohlendioxydbindungs-fähigkeit des Gesamtblutes verantwortlich gemacht werden kann.

Der amphotere Charakter der Serumproteine befähigt diese gegenüber dem leicht alkalischen Milieu der Körperflüssigkeit als schwache Säure zu reagieren und Wasserstoffionen zu binden oder freizusetzen. Auf diese Weise wirken die Proteine als Puffer, wenn auch im Vergleich zu Bicarbonat und Phosphat ihre Bedeutung geringer ist.

Die Alkalireserve kann als die Menge Kationen definiert werden, die im Blut für die Neutralisation von Säuren zur Verfügung steht. Gewöhnlich wird der Ausdruck jedoch für die Kationen, die an Bicarbonat gebunden sind, gebraucht und die Alkalireserve durch die absolute Menge von im Plasma gebundenem Kohlendioxyd bestimmt. Es ist wichtig, daß in dieser Größe keine Beziehung zu dem Quotienten zwischen freiem Kohlendioxyd und Bicarbonat, der das pH bestimmt, gefunden werden kann. Anders ausgedrückt ist die Alkalireserve diejenige Menge von Kationen, die übrigbleibt, wenn alle Säuren, die stärker als Kohlensäure sind, neutralisiert wurden. Die Höhe des Plasmabicarbonatspiegels ist deshalb ein indirektes Maß für die Bildung fixer Säuren im Körper, da bei ihrer Entstehung der Bicarbonatspiegel absinkt. Das Kation, das zunächst die Kohlensäure neutralisiert hat, muß nun die stärkere Säure neutralisieren, während die freigewordene Kohlensäure zum größten Teil als CO_2 ab-

Das klinische Bild, das einem teilweisen oder vollständigen Mangel des antidiuretischen Hormones entspricht, ist der Diabetes insipidus. Es ist nachgewiesen, daß der Hinterlappen der Hypophyse durch Zentren im Hypothalamus beherrscht wird. Hypothalamische Schäden, Verletzungen der Fasern zwischen Hypothalamus und Hypophyse oder Zerstörung der Drüse selbst können zu einem Ausfall des antidiuretischen Hormones führen und Diabetes insipidus hervorrufen. Das klinisch wichtigste Zeichen der Krankheit besteht in der Ausscheidung eines großen Volumens verdünnten Harns mit einem spezifischen Gewicht zwischen 1,001 und 1,005. Dadurch ist der absolute und relative Verlust an Wasser größer als der an gelösten Substanzen und der wirksame osmotische Druck der Körperflüssigkeit steigt an. Die Hyperosmolarität dient als Reiz, der zwar nicht zur Bildung von antidiuretischem Hormon führen kann, jedoch Durst erzeugt. Solange Wasser in hinreichenden Mengen zugeführt wird, bleibt also der normale Hydrationszustand des Körpers aufrecht erhalten. Ist jedoch auch der Durstmechanismus durch eine hypothalamische Läsion oder Bewußtlosigkeit gestört, so übersteigt die Polyurie die Wasseraufnahme (65), und es kommt zu Dehydratation und Hypernatriämie. WOLF (179) hat darauf hingewiesen, daß die Osmorezeptoren, die als das Endorgan der afferenten Seite eines Reflexbogens aufgefaßt werden, eine wesentliche Rolle im Durstmechanismus spielen. Ihr spezifischer Reiz ist wahrscheinlich die Dehydratation ihrer eigenen Zellen, auf Grund einer Erhöhung des extracellulären osmotischen Druckes.

Pathologie des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels

Dehydratation

Beim Gesunden muß die Wasseraufnahme die Wasserabgabe ausgleichen. Ist die Wasserabgabe größer als die Aufnahme, wird die Wasserbilanz des Körpers negativ, und seine Wasserreserven werden verbraucht. Wird im weiteren kein Wasser aufgenommen, so kann der Körper rasch austrocknen, weil die obligatorischen Wasserverluste in Form der insensiblen Wasserabgabe ($500 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ und Tag oder $0,5 \text{ cm}^3/\text{kg}$ Körpergewicht und Stunde) und der minimalen Harnausscheidung ($600 \text{ cm}^3/\text{Tag}$) zur Entfernung der Stoffwechselendprodukte anhalten. Der sensible Wasserverlust kann noch wesentlich größer werden, wenn die Umwelttemperatur oder die Körpertemperatur erhöht ist, auch die relative Feuchtigkeit und die Luftbewegung beeinflussen die Verdunstungsgeschwindigkeit. In feuchter Atmosphäre kommt es leicht zum Schwitzen, obwohl die Verdunstung in trockener Luft ein größeres Ausmaß erreichen kann. Bei Muskelarbeit werden große Schweißmengen abgesondert ($3\text{--}6 \text{ l}$ pro Tag und mehr). Da der Schweiß eine hypotone Lösung ist im Vergleich zur extracellulären Flüssigkeit, wird Wasser in stärkerem Maß als Elektrolyte ausgeschieden, dennoch muß man bei einer Ersatztherapie auch die verlorenen Elektrolyte berücksichtigen (S. 977). In dem Maß, in dem der obligatorische Wasserverlust fortschreitet, nimmt das Volumen der gesamten extracellulären Flüssigkeit ab, und es zeigt sich eine leichte Erhöhung der Salzkonzentration und des osmotischen Druckes im Vergleich zu der intracellulären Flüssigkeit. Dadurch wird das Wasser aus den Zellen und schließlich aus allen Flüssigkeitsabteilungen herausgezogen, so daß die Konzentrationen der gelösten Substanzen in allen Abteilungen zunehmen. Wenn auch das Wasser zunächst aus der extracellulären Flüssigkeitsabteilung kommt, so stammt auf die Dauer doch der größte Teil des Wasserverlustes aus der intracellulären

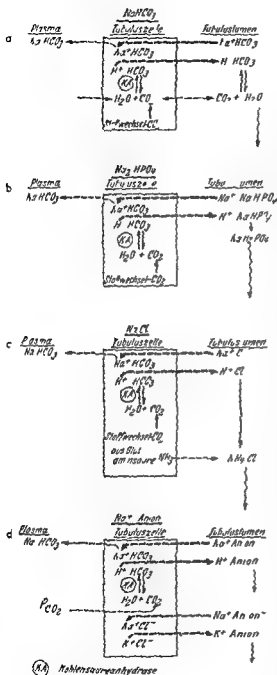


Abb 226 Die Rolle der renalen Tubuluszelle bei der Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichtes

- Diffusion bzw. Sekretion
- Chemische Reaktion
- Weiterfließen des Reaktionsproduktes

Körperflüssigkeiten zurück, von denen aus es endlich durch die Atmung ausgeschieden wird. Das Natriumbicarbonat in der Zelle geht in die extracelluläre Flüssigkeit (Abb 226a). Bei respiratorischer Alkalose also bei niedriger Konzentration der Kohlensäure im Plasma und der extracellulären Flüssigkeit ist auch die Menge des vom Nierentubulus rückresorbierten Natriumbicarbonates vermindert und es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung von Kationen zusammen mit Bicarbonatanionen. Die experimentelle Veränderung des alveolären Kohlendioxidpartialdruckes führt zu deutlichen Veränderungen in der renalen Bicarbonatausscheidung (31).

Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß bei gleichen Voraussetzungen die Erhöhung des Plasma PCO_2 durch Inhalation von CO_2 oder Hypoventilation zu verminderter Bicarbonatausscheidung und Ansäuerung des Harns führt, während Hyperventilation die den Plasma PCO_2 senkt eine vermehrte Bicarbonatausscheidung und Alkalisierung des Harns nach sich zieht. Diese Beobachtungen beziehen sich mit Sicherheit auf den Plasma PCO_2 und nicht auf Veränderungen des Plasma pH. Man kann sich also die Bereitstellung von Wasserstoffionen für den Wasserstoff-Natrium-Ionenaustausch als Funktion der intracellulären Kohlensäurekonzentration (über die Kohlensäureanhydrase) und damit des PCO_2 vorstellen.

Es ist allgemein bekannt, daß der größte Teil der titrierbaren Säure im Harn durch die Um-

Symptome überlagert von Verwirrungszuständen Halluzinationen und endlich Delirium In dieser Phase beträgt der Wasserverlust mehr als fünf Liter Der Tod tritt zwischen dem 7 und 10 Tag ein wenn 15% des Körpergewichtes oder 22% des gesamten Körperwassers verloren gegangen sind (die angegebenen Zahlen beziehen sich auf einen Mann mit 70 kg Körpergewicht)

Wie erwähnt ist die Wasserbilanz ausgeglichen wenn die Wasseraufnahme den renal und extrarenalen Verlusten gleichkommt wobei das Oxydationswasser und der Wassergehalt der Nahrung zu berücksichtigen sind (32) Beim dehydratisierten Patienten kann der Wasserverlust groß sein er beträgt nicht selten 5000 cm³ und kann zehn Liter erreichen

Der Wasserverlust kann als Äquivalent des Gewichtsverlustes berechnet werden

Wasserverlust — ursprüngliches Gewicht — gegenwärtiges Gewicht — $W_1 - W_2$ (1)

Die Differenz (Gleichung 1) gibt die Menge des verlorenen Wassers an Hat sich die Natriumkonzentration nicht geändert so wurde Natrium in entsprechender Menge wie Wasser verloren und muß in gleichem Maße ersetzt werden Hat die Natriumkonzentration im Serum zugenommen so kann das Wasserdefizit auch aus den Serum Natriumkonzentrationen berechnet werden (Gleichung 2)

$$\text{Wasserverlust} = (0.6 \text{ Körpergewicht}) - \frac{Na_v (0.6 \text{ Körpergewicht})}{Na_w} \quad (2)$$

In dieser Gleichung ist Na_v die Natriumkonzentration im Serum vor dem Wasserentzug und Na_w die Natriumkonzentration während des Wasserentzugs zum Zeitpunkt der Bestimmung Gleichung (1) gibt den absoluten Wasserverlust Gleichung (2) lediglich die Menge Wasser die im Verhältnis zum Natrium im Überschuß verloren wurde an während die Differenz zwischen den Gleichungen (1) und (2) eine weitere Menge Wasser angibt deren Verlust gleichzeitig mit einer entsprechenden Menge Natrium erfolgte

Wasserintoxikation

Die Retention großer Mengen Wasser im Überschuß über eine Elektrolytretention kommt (bei normaler Nierenfunktion) selten vor Unter Bedingungen eines starken Wasserüberschusses bilden die Nieren einen Harn der bis zu 10 cm³ Wasser pro 100 cm³ Harn enthält

hyponatriämie oder Natriumverdünnungssyndrom Es wird später ausgedrückt daß ein niedriger Serumnatriumspiegel nur dann einem wirklichen Natriummangel entspricht wenn die Gesamtmenge des austauschbaren Natriums verringert ist

Alle Krankheiten die den normalen Ablauf in der Ausscheidung überschüssigen Natriums stören

sen sollen zwei Natriumionen und ein Wasserstoffion in die Zelle aufgenommen werden. Das Wasserstoffion stammt wiederum aus der Kohlensäure der extracellulären Flüssigkeit. Der Austausch eines Wasserstoffions der extracellulären Flüssigkeitsteilung gegen ein Kaliumion führt zu demselben Ergebnis wie eine Vermehrung von Bicarbonat. Dies würde normalerweise die Nieren zur Ausscheidung von Bicarbonat zusammen mit einem Kation anregen, doch kommt es nicht dazu, und der Plasma bicarbonatspiegel steigt. Das extracelluläre pH steigt ebenfalls während das intracelluläre pH abfällt. Die Niere scheidet einen sauren Harn aus, weil die intracelluläre Wasserstoffionenkonzentration bei der kompetitiven Secretion von Wasserstoff und Kaliumionen überwiegt. Bei der Wiederherstellung der normalen Verhältnisse durch Zufuhr einer kaliumhaltigen Flüssigkeit wird das Wasserstoffion in die extracelluläre Flüssigkeit zurückgebracht, während die Lungen gleichzeitig Kohlendioxyd ausscheiden, um die Wasserstoffionenkonzentration im Normalbereich zu halten.

Die Ausdrücke *Acidose* und *Alkalose* werden verwendet, um Abweichungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes vom Normalen zu bezeichnen. Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration, aber auch nur die Tendenz zu solchen Veränderungen, gehen häufig mit pathologischen Veränderungen der Körperflüssigkeiten und des Elektrolytstoffwechsels einher. Ursachen für die Veränderungen der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten sind vorwiegend die kompensatorischen Reaktionen der Puffersysteme und die Reaktionen der pulmonalen und renalen Austauschmechanismen, deren Ziel die Wiederherstellung des physiologischen pH ist.

Die meisten klinischen Störungen mit anomalen Wasserstoffionenkonzentrationen sind durch Stoffwechselkrankheiten verursacht. Wenn bei abnormen Stoffwechselvorgängen vermehrt organische Säuren gebildet werden, so wird das Bicarbonat anion im Plasma verdrängt, Kohlensäure freigesetzt und durch die Atmung ausgeschieden. Das erste Ergebnis der *Stoffwechselacidose* ist also eine Abnahme der Konzentration des Bicarbonations im Plasma. Die Niere kann nicht genügend Bicarbonat zusammen mit Natrium rückresorbieren, kann deshalb kein Wasserstoffion austauschen, und es kommt zu einer Vermehrung der Kohlensäure und Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration. Das niedrige pH und ein vermehrter Kohlendioxyd partiardruck regen die Ventilation an, bis der Bicarbonat-Kohlensäure-Quotient wieder 20:1 beträgt. Solange durch die Nieren nicht vermehrt Bicarbonat rückresorbiert wird, besteht ein verminderter Bicarbonatspiegel im Serum, obwohl das tatsächliche pH nicht verschoben ist. Dieser Zustand wird *kompensierte Acidose* genannt.

Die *Stoffwechselalkalose* ist ebenfalls eine häufige Störung der Regulierung der Wasserstoffionenkonzentration. Sie ist durch eine Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration und eine Vermehrung der Konzentration von extracellulärem Bicarbonat gekennzeichnet. Primär handelt es sich um eine Vermehrung der Bicarbonationenkonzentration, welche infolge eines abnormen Anionenverlustes durch Secretion oder Zufuhr von großen Mengen von Bicarbonat oder bei Kaliummangel entstehen kann. Die vermehrte Bicarbonatkonzentration führt zu einem Anstieg des Quotienten Bicarbonat/Kohlensäure, die Atmung wird flacher, und der Partiardruck des Kohlendioxyds im Alveolargas nimmt zu, bis der normale Bicarbonat-Kohlensäure-Quotient wieder hergestellt ist. Obwohl dadurch der Quotient normalisiert ist, ist die Konzentration von Bicarbonat und Kohlensäure im Plasma erhöht. Dies wird *kompensierte Alkalose* genannt. Die Ausscheidung von Bicarbonat durch die Nieren ist der wichtigste und wirksamste Mechanismus bei der Wiederherstellung der normalen Verhältnisse im Plasma.

Symptome verstärken, die Ursachen dieser Verstärkung sind unbekannt. Beginnen die Symptome plötzlich so spricht man von „akuter Wasserintoxikation“, während ein Beginn mit Lethargie und langsamer Entwicklung der beschriebenen Symptome eine „chronische Intoxikation“ darstellt. Die Folgen der Wasserintoxikation stellt man sich am besten als das Gegenteil der Folgen des Natriummangels vor, mit dem die Störung am häufigsten verwechselt wird. Das Gewicht nimmt zu, Gewebsturgor und intraocularer Druck sind normal, die Konzentrationen von Hämoglobin und Eiweiß sind infolge der Verdünnung der extracellulären Flüssigkeit gewöhnlich verringert. Auch das gesamte Erythrocytenvolumen bzw. der Hamatokrit ist erniedrigt, wenn auch zu einem geringeren Grad als das Hämoglobin, weil die Erythrocyten Wasser aufnehmen. Die Natrium- und Chloridkonzentrationen können verringert sein, die Kaliumkonzentration ist meist normal. Der Harn enthält relativ viel Natrium und Chlorid trotz ihrer niedrigen Werte im Serum (dies erlaubt die Abtrennung der Wasserintoxikation vom Natriummangel). Treten bei einem Patienten, der auf parenteralem Wege Flüssigkeiten zugeführt erhält, die oben erwähnten Symptome auf, so muß man an eine Wasserintoxikation denken. Offensichtlich ist die Unterbrechung der parenteralen Flüssigkeitszufuhr das wichtigste therapeutische Vorgehen, nachdem die Diagnose gestellt ist. Bei der akuten Wasserintoxikation, die einen Notfall darstellt, können hypertone Salzlosungen sehr wirksam sein, doch ist Vorsicht am Platze, weil durch die plötzliche Zunahme des extracellulären Flüssigkeitsvolumens eine Dekompensation des Herzens mit Lungenodem hervorgerufen werden kann (180). Die Zufuhr einer hypertonen Lösung von Glucose oder Mannit, die zu osmotischer Diurese führt, bei der Wasser im Überschuß über Elektrolyte ausgeschieden wird, kann ebenfalls therapeutisch brauchbar sein (7).

Natriummangel

Fruher wurde der Ausdruck „Hyponatriämie“ synonym mit Natriummangel gebraucht. Seitdem die Bestimmung des gesamten austauschfähigen Natriums mit Hilfe eines radioaktiven Isotopes im Körper möglich geworden ist, zeigt es sich, daß eine niedrige Natriumkonzentration im Serum nicht notwendigerweise eine Verringerung des Natriums im Körper bedeutet. Unter Berücksichtigung des Gesamtnatriums im Körper können dementsprechend heute die Natriummangelzustände in verschiedene Gruppen eingeteilt werden.

Bei einer Vermehrung der extracellulären Flüssigkeit kann es trotz normalem oder vermehrtem Gesamtnatriumgehalt des Körpers zu einer niedrigen Natriumkonzentration im Serum kommen. In der Regel ist das Auftreten von Ödem ein zu verlässiger Hinweis darauf, daß das Natrium im Körper vermehrt ist, ganz unabhängig davon, ob die Natriumkonzentration im Serum normal oder niedrig ist (56). Ödem, das heißt die Zunahme der extravasculären Komponente der extracellulären Flüssigkeitsabteilung, ist wahrscheinlich das Ergebnis einer Störung des Starlingschen Gleichgewichtes, wobei es zu einer vermehrten Transsudation von Flüssigkeit aus dem Plasma in die interstitielle Flüssigkeit kommt (127). Beim Herzversagen ist der Faktor, welcher zur Transsudation führt, die Zunahme des Venendruckes. Bei Lebercirrhose mit Ascites ist die Kombination des erhöhten Druckes im Pfortadersystem mit einer niedrigen Eiweißkonzentration im Plasma dafür verantwortlich. Beim nephrotischen Syndrom liegt die Ursache in der verringerten Konzentration der Serumproteine. In allen Fällen vollzieht sich die Transsudation von Flüssigkeit aus dem Plasma schneller als die Rückresorption in die Blutbahn. Das Überwiegen des Flusses aus der vasculären Abteilung führt zu einer Verminderung des Plasma-

Nebennierenrinde und Natriumretention

Abbildung 227 zeigt, daß bei der Stoffwechselalkalose und der Stoffwechselsäureose die ursprüngliche Störung zu einer Veränderung des Bicarbonats führt und die Kompensation durch eine respiratorische Anpassung des Kohlensäuregehaltes erfolgt. Das Gegenteil ist der Fall bei der respiratorischen Acidose und respiratorischen Alkalose. Die Abbildung zeigt weiter, daß die Kompensationsmechanismen vorwiegend auf die Wiederherstellung des pH hinwirken. Erst sekundär kommt es zur Wiederherstellung der physiologischen Konzentrationen von H_2CO_3 und HCO_3^- .

In der Praxis kommen Situationen vor, bei denen sowohl der Bicarbonatspiegel des Serums als auch die Alkalireserve des Plasmas normal sind, eine Störung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes sich also nicht im Blutbild ausdrückt (S. 981). In solchen Situationen ist die Bestimmung des pH im Plasma die einzige zuverlässige Maßnahme, die über die Wasserstoffionenkonzentration in der extracellulären Flüssigkeitsabteilung Auskunft gibt.

Endokrine Faktoren in der Regelung des Wasser- und Elektrolythaushaltes

Isolierung und Synthese verschiedener Hormone hat es in den letzten Jahren ermöglicht, die Wirkung chemisch genau definierter Hormone auf den Wasser- und Elektrolythaushalt zu untersuchen und auch Hormonkombinationen zu testen.

Die klassische Beschreibung des Syndroms, welches durch das Versagen der Nebennieren entsteht, durch THOMAS ADDISON 1855 wurde erst durch die Versuche von LOEB 1933 abgeschlossen, aus denen hervorging, daß ein charakteristischer Natriumverlust durch die Nieren stattfindet. Ein weiterer Schritt in der Erforschung dieser Krankheit war die Beobachtung, daß Nebennierenextrakt die Retention von Natrium fördert. In den vergangenen Jahren ist es möglich geworden, unter ihnen Steroide der Nebenniere zu isolieren und festzustellen, daß bestimmte unter ihnen eine wesentlich geringere Wirkung auf die Natrium- und Chloridretention ausüben als andere wie DOCA und Aldosteron (148). Die salzretinierende Fähigkeit des Aldosterons ist ihrerseits je nach der Untersuchungstechnik 30 bis 100 mal größer als die von DOCA (143). Cortison und Hydrocortison haben einen wesentlich kleineren Einfluß auf den Wasser- und Salzhaushalt, doch einen größeren auf den Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Prednison, ein neues synthetisches cortisonartiges Steroid, hat nur eine sehr geringe natrium- und wasserretinierende Wirkung, führt dagegen deutlich zu Entzündungshemmung und vermehrter Stickstoffausscheidung (52). DOCA und Aldosteron sind also die beiden am stärksten auf die Regulierung des Natrium- und Kaliumhaushaltes einwirkenden Steroide. Sie erhöhen die renale Retention von Natrium und Wasser, während Kalium in vermehrtem Maße ausgeschieden wird.

Der Angriffspunkt bzw. der genaue Wirkungsmechanismus der Nebennierensteroide ist unbekannt, doch ist auf Grund experimenteller Befunde anzunehmen, daß sie auf das distale Segment der Nierentubuli einwirken. Hoyer Smith (154) hat ja bereits darauf hingewiesen, daß nur 15% des Natriums und Wassers des Primärfiltrates den distalen Tubulus erreichen und daß nur 1–2% des Natriums des Primärfiltrates ausgeschieden werden. Auch der Kaliumsparemechanismus liegt wahrscheinlich in den distalen Tubuli, in denen Wasserstoff-Ionen und Kaliumionen gegenseitig ausgetauscht werden. Dieser Austauschmechanismus ist bei adrenalectomierten Tieren nicht mehr so wirksam wie JIMENEZ DIAZ (85) und PITTS (129) gezeigt haben. Trotzdem behalten auch adrenalectomierte Tiere die Fähigkeit, ihren

Starker Natriumverlust durch den Harn auf Grund von Nierenkrankheiten ist selten da die Abnahme der Bildung von Glomerulusfiltrat bei Nierenversagen dazu führt daß dem tubularen Rückresorptionsmechanismus weniger Flüssigkeit angeboten wird und praktisch die gesamte Natriummenge zur Rückresorption gelangt. Bei primären Nierenkrankheiten bleibt der Serumnatriumspiegel im allgemeinen recht konstant wenn nicht im weiteren Verlauf der Krankheit Erbrechen oder Diarrhoe dazukommen.

Bei der Addison'schen Krankheit bei osmotischer Diurese und bei der Stoffwechselacidose können große Natriummengen verloren werden. Die Störung beruht bei der Addison'schen Krankheit auf dem Fehlen der normalen hormonellen Beeinflussung der Tubuluszellen der Niere. Bei der osmotischen Diurese liegt die Ursache entweder in der vermehrten Ausscheidung von Glucose (bei Diabetes) oder von Mannit (in Experimenten). Das Harnvolumen steigt an und damit die Natriumausscheidung. Bei chronischen Nierenkrankheiten und in der Erholungsphase der akuten Tubulusnekrose kann der Harnstoff viel Wasser und Salze mit sich reißen. Letzten Endes kann die Natriumausscheidung auch durch Quecksilberdiuretica erhöht werden. Die Kohlensäureanhydraschemstoffe welche das Freisetzen von Wasserstoffionen im Tubulus verhindern führen zwar zu einer Verringerung des Wasserstoff-Natriumionen Austausches erlauben jedoch nur gelegentlich eine überschüssige Natriumausscheidung. Auch Verbindungen wie Aminometradin können die Natriumausscheidung erhöhen obwohl wie bei den Xanthinen der genaue Mechanismus unbekannt ist. Von gewissen Infekten insbesondere der Tuberkulose wird behauptet daß sie zu einer Störung der Nierenfunktion führen welche durch Natriumverlust ohne Dehydratation gekennzeichnet ist (150).

Dies sind die häufigsten ätiologischen Faktoren. Pathophysiologisch ist von Bedeutung daß die extracelluläre Flüssigkeit hypotomisch wird wenn der Körper Natrium im Überschuß über die entsprechende Menge Wasser verliert dadurch wird die Secretion des antidiuretischen Hormons gehemmt und damit die Ausscheidung von Wasser angeregt. Auf der anderen Seite gelangt Wasser auch aus der extracellulären in die intracelluläre Abteilung unter Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichtes. Plasma und interstitielle Flüssigkeit nehmen also allmählich ab. Hypovolämie führt zu einer Verringerung des Minutenvolumens des Herzens und es kommt zu einer Verkleinerung der Bildung von Glomerulusfiltrat sowie zu Stickstoffretention. Der Harn ist dünn und enthält nur Spuren von Natrium und Chlorid. Die Erkennung des Natriummangelzustandes ist einfach wenn man die Umstände berücksichtigt unter denen er auftritt. Klinisch bestehen im wesentlichen die gleichen Symptome die man in jedem Fall von verringertem Plasmavolumen beobachten kann anfangs Hypotonie mit der Neigung zu orthostatischem Kollaps und Kopfschmerz, später Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Verwirrungs Zustände und Stupor die ein ernstes klinisches Bild darstellen. Fehlen von Durst ist ein wichtiges Symptom das häufig beobachtet wird und wahrscheinlich die Folge der Hypotomolarität der extracellulären Flüssigkeit ist. Appetitlosigkeit, Erbrechen und Schwindel treten in allen Fällen mäßigen oder schweren Natriummangels auf.

Die Laboratoriumsuntersuchungen zeigen beim Natriummangel eine Erniedrigung des gesamten Natriums im Körper. Die Natriumkonzentration im Serum hängt vom Hydratationszustand ab und kann normal sein wenn der Wasserverlust

$$D + t$$

$$t$$

$$n$$

sacht Dieser Teil des Wassers steht für die Ausscheidung während der Wasserdiurese zur Verfügung und wird bei Antidiurese mit Dehydratation vollkommen rückresorbiert. Im distalen Tubulus ist die Wasserrückresorption durch eine maximale Kapazität und einen maximalen osmotischen Gradienten derart begrenzt, daß nicht mehr als 5—7 cm³/min rückresorbiert werden können und der Harn nicht stärker als auf 1400 mOsmol/l konzentriert werden kann (173). Erreicht nur eine geringe Menge von Glomerulusfiltrat den distalen Tubulus in Anwesenheit von antidiuretischem Hormon, so ist es wahrscheinlich, daß die Rückresorption von Wasser durch die Konzentration der gelösten Substanzen oder durch den osmotischen Gradienten und nicht durch die Wirkung des antidiuretischen Hormons bestimmt wird. Die Zufuhr hypertonischer Lösungen führt zur Ausscheidung von Wasser selbst, wenn das Versuchstier oder der menschliche Organismus dehydriert wird, was darauf hinweist, daß die Niere bei osmotischer Diurese die Harnkonzentration nicht über bestimmte Grenzen hinaus erhöhen kann (23, 130).

In den letzten Jahren hat sich die Kenntnis des antidiuretischen Hormons erweitert. SCHARRE und SCHARRE (139) konnten feststellen, daß das Hormon von den Zellen der supraoptischen und paraventriculären Kerne des Hypothalamus gebildet wird und der Hinterlappen der Hypophyse als Depot wirkt, aus dem das Hormon in den Kreislauf gelangen kann. Klassische Untersuchungen von VERNEY (167) haben darüber hinaus gezeigt, daß die Sekretion des antidiuretischen Hormons durch Veränderung um osmotischen Druck des Plasmas verursacht wird. Vermittler sind Osmorezeptoren, die bilateral in den vorderen Abschnitten des Hypothalamus liegen. VERNEY beobachtete, daß bei einem Hund mit Wasserdiurese die Injektion einer hypertonischen Lösung von Kochsalz, Rohrzucker oder Glucose in die Carotis interna Antidiurese hervorbringt. Andererseits führte die Injektion von Wasser zu einer Abnahme des osmotischen Druckes und zur Diurese, möglicherweise infolge einer Unterdrückung der Sekretion des antidiuretischen Hormons. Man nimmt an, daß die Freigabe des antidiuretischen Hormons aus der Neurohypophyse auf Grund nervöser Reize erfolgt. Die antidiuretische Wirkung von Schmerz, Rauchen und Gemütsbewegung geschieht ohne Abnahme der Bildung von Primärharn und entsteht wahrscheinlich auf dem Umweg über den Hypothalamus (36, 151). Man nimmt auch an, daß die Diurese nach Alkoholfuhr teilweise die Folge einer veränderten Empfindlichkeit des Hypothalamus-Hypophysen-Systems ist (160). Ein weiterer Reiz zur Freigabe von antidiuretischem Hormon scheint in der Abnahme des extracellulären Volumens zu liegen, die gleichzeitig auch Durstgefühl hervorruft. Bei niedriger Natriumkonzentration des Serums konnte man erwarten, daß die hypotone extracelluläre Flüssigkeit die Bildung des antidiuretischen Hormons hemmt und eine Wasserdiurese zur Normalisierung der Konzentration von Natrium und anderen Substanzen eintritt. Dies geschieht jedoch nicht: ein Patient mit Natriummangel und Hyponatriämie — z. B. ein Patient mit Nebenniereninsuffizienz — zeigt nach

man nimmt deshalb an, daß in diesem Fall das entweder abnorm reagiert oder der osmotische keinen Einfluß auf dieses System hat. LEAF und MANDY (94) sowie WELT (173) haben Befunde mitgeteilt, die dafür sprechen, daß bei Patienten mit Natriummangel Veränderungen des osmotischen Druckes keine antidiuretische Wirkung haben. Es wurde deshalb angenommen, daß neben den Osmorezeptoren auch Volumrezeptoren existieren, die ebenfalls das Hypothalamus-Hypophysen-System beeinflussen. Auf dieser Basis konnte man die verzögerte Wasseranscheidung bei der Nebenniereninsuffizienz erklären.

Meinung ist es deshalb am zweckmäßigsten nur so viel Wasser und Elektrolyte zuzuführen bis sich die anomale Richtung in der Entwicklung der Elektrolytstörung umkehrt und dann die früheren Verluste langsam auszugleichen wobei die Anpassungsmechanismen der Nieren und Lungen voll ausgenutzt werden

Bei Berücksichtigung des Gesagten könnte angenommen werden daß die Berechnung des Natriummangels bei Hyponatriämie aus dem Volumen der extracellulären Flüssigkeit geschehen soll. Dies ist deshalb nicht richtig weil durch den Natriummangel Wasser aus dem extracellulären Raum in die Zellen verschoben wird und dadurch der Serumnatriumspiegel auf einer Höhe bleibt die kein korrektes Bild von der Größe des Natriumverlustes aus der extracellulären Flüssigkeit gibt. Diese Verschiebung von Wasser in die Zellen ist nicht der einzige Faktor welcher das Serumnatrium auf einem höheren Spiegel hält als dem Natriummangel entspricht hinzu kommt der Wasserverlust welcher den Natriumverlust unvermeidbar begleitet. Die Berechnung des Natriummangels aus dem gesamten Körperwasser statt aus der extracellulären Flüssigkeit beruht auf der Gleichheit des osmotischen Druckes in der gesamten Körperflüssigkeit. Während der Ersatztherapie nimmt die Natriumkonzentration in der extracellulären Flüssigkeit laufend zu und zieht eine entsprechende Zunahme der intracellulären Konzentration im Zellwasser nach sich. Die Zunahme der intracellulären Konzentration geschieht durch die Bewegung von Wasser so daß die Zelle in den extracellulären Raum einen Anstieg der osmolaren Konzentrationen im gesamten Körperwasser hervorruft. Man muß die Salzzufuhr so bemessen als ob sie im gesamten Körperwasser verteilt würde obwohl in Wirklichkeit das zugeführte Salz in der extracellulären Abteilung bleibt und nur der Anstieg des osmotischen Druckes sich in beiden Abteilungen auswirkt.

Geringgradige Natriummangelzustände werden durch die Zufuhr von isotonischer Kochsalzlösung behandelt. Die Menge hängt wie oben berechnet vom Gewichtsverlust ab. Liegen Hinweise auf ein hypovolämisches Kreislaufversagen vor gibt man das erste Liter rasch um die Blutversorgung der Niere zu normalisieren damit dieses Organ die Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichtes wieder übernehmen kann. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen zu 700 cm³ isotonischer Kochsalzlösung 30 cm³ einer einmolaren Lösung von Natriumlactat und 300 cm³ Wasser zu geben da dieses Gemisch (Leafsche Lösung) Natrium und Chlorid in physiologischen Proportionen als die physiologische Kochsalzlösung enthält.

Schwerer und chronisch schwerer Natriummangel stellen ein schwierigeres therapeutisches Problem dar weil große Mengen Natrium ersetzt werden müssen große Kochsalzinfusionen zu Acidose führen können und häufig gleichzeitig ein Kaliummangel besteht der durch massive Kochsalzinfusionen verstärkt werden kann. In den meisten Fällen geschieht der Verlust über den Magendarmkanal. Umfang und Art der Secretion in diesem Abschnitt können die verschiedenen Secrete ungefähr der Mit Ausnahme des Magensaftes entsprechen. Auf diesem Wege acht bis neun Liter extracellulären Flüssigkeit gelegentlich die verschiedenen Secrete ungefähr der verloren. Zum Ersatz dieser großen Flüssigkeitsmenge läßt man sich in den meisten Fällen zweckmäßigerweise mehrere Tage Zeit nur bei wenigen Patienten ist eine energische Therapie angezeigt. Hypertone Salzlösungen (3–5%) können bei der Ersatztherapie angewandt werden jedoch erst nach genauen Erwägungen über die Größe des Natriummangels (16–171). Die Messung der verlorenen Flüssigkeit sowie deren Chloridgehalt und pH erlauben oft den therapeutischen Bedarf exakt abzuschätzen. So kann dem Mangel von Anfang an vorgebeugt werden.

Flüssigkeit Nach ungefähr zwei Wochen des Durstens sind die Verluste größer als das ursprüngliche extracelluläre Volumen, und die intracelluläre Flüssigkeitsabteilung hat etwa 50% des gesamten verlorenen Wassers geliefert. Während der ersten Phase der Dehydratation versucht die Niere den normalen osmotischen Druck der Körperflüssigkeiten durch Ausscheidung von Elektrolyten aufrechtzuerhalten, während sie das Harnvolumen auf ein Minimum reduziert, um so viel Körperwasser wie möglich zu sparen.

Man nimmt an, daß verschiedene Mechanismen gegen die Austrocknung zusammenwirken. Zunächst einmal regt die Zunahme des osmotischen Druckes im Plasma das Hypothalamus-Hypophysen-System zu vermehrter Bildung von antidiuretischem Hormon an, so daß es zu einer Zunahme der tubulären Wasserrückresorption kommt. Dann nimmt die Natriumausscheidung ab in dem Maß, in dem die Dehydratation fortschreitet, um die Gesamtbelastung der Niere zu verringern und die passive Wasserrückresorption im proximalen Tubulus zu verstärken. Dieser Mechanismus ist möglicherweise das Ergebnis einer vermehrten Aldosteronaktivität, diese wiederum die Folge des insgesamt verringerten Flüssigkeitsvolumens (119). In diesem Stadium fließt immer noch das minimale Harnvolumen ab, das notwendig ist, um den Körper von den Endprodukten des Stoffwechsels zu befreien; seine Menge wird dadurch bestimmt, daß die Niere den Harn nicht über 1400 mOsmol/l konzentrieren kann. Das Harnvolumen ist die Funktion zweier Variabler, nämlich der Wasserkonzentration im Harn und der Menge auszuscheidender Substanzen. Man nimmt an, daß die minimale Wassermenge, die für die Ausscheidung von einem mOsmol benötigt wird (minimale Harn-Wasser-Konzentration) 0,7 cm³/mOsmol beträgt (164). Die Höhe der Ausscheidung der Substanzen hängt von der Menge der endogen ge-

wahl von Flüssigkeitsersatz wesentlich. Der Mindestbedarf an Wasser ist geringer bei Infusion von Glucoselösung ohne anorganische Bestandteile als von Glucose mit isotonischer Kochsalzlösung (die 300 mOsmol/l an anorganischer Substanz enthält).

Ist die Wasserzufuhr vier Tage unterbrochen und die Nahrungsaufnahme normal, so bleibt der Blutfluß durch die Niere zunächst noch normal, weil sich das Plasmavolumen nur wenig ändert. Schreitet die Dehydratation fort, so sinkt auch das Plasmavolumen wie die Volumina aller anderen Körperflüssigkeiten, und der Plasmafluß durch die Niere wird verringert. Die Bildung des Primärharns nimmt ab, der Harnstoffspiegel steigt an. Es ist wichtig zu wissen, daß beim sogenannten einfachen Wassermangel Wasser und Salz verloren werden, weil dies bei der Planung der Therapie berücksichtigt werden muß. Weiterhin ist von Bedeutung, daß bei der Dehydratation Kalium in stärkerem Maße als Stickstoff ausgeschieden wird, wahrscheinlich weil die Zelle Kalium abgibt, um den osmotischen Druck zu senken (118). Durst ist klinisch das wichtigste Symptom und sicher die Folge einer vermehrten Osmolarität der extracellulären Flüssigkeit mit folgender intracellulärer Dehydratation.

MARRIOTT (106) teilt den Wassermangel in drei Stadien ein. In der „frühen Phase“ wird lediglich Durst bemerkt und es kommt zu einer Abnahme des Körpergewichtes von zwei Prozent, was etwa 1500 cm³ Wasser entspricht. Beim „mäßig schweren“ Wassermangel mit trockenem Mund, reduziertem Speichelfluß und Oligurie zusammen mit starkem Durst findet man einen Verlust von sechs Prozent Körpergewicht bzw. 4500 cm³ Wasser. In der „sehr schweren“ Phase werden die bereits aufgezählten

intracelluläre Abteilung übertreten und dies ist der wahrscheinliche Mechanismus für die Hypokaliämie in der Erholungsphase nach diabetischer Acidose. Im diabetischen Coma dürfte die Rolle der Glykogenese beim Zustandekommen einer verringerten Serumkaliumkonzentration groß sein als bei irgendeiner anderen Krankheit, weil hier stark erschöpfte Glykogenvorräte nach der Zufuhr von Insulin und Glucose sehr rasch wieder aufgefüllt werden, es handelt sich also um eine Zunahme der Kaliumkapazität.

Beim postoperativen Patienten kommt es durch das Zusammenwirken von unzureichender Zufuhr und vermehrtem Verlust zur Hypokaliämie, dabei kann die Kaliumkonzentration des Serums infolge eines entsprechenden Wasserverlustes normal sein. Während der ersten zwei Tage nach einer größeren Operation tritt ein vermehrter Kaliumverlust, möglicherweise als Ausdruck einer Stress Reaktion mit vermehrter Nebennierenrindenaktivität, zusammen mit einer Verringerung des Harnvolumens und der Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Harn auf. Dadurch können präoperativ Kaliumverluste, die vielleicht nicht hinreichend ersetzt worden waren, verstärkt werden.

Alkalose ist einer der wichtigsten Befunde sowohl als Folge als auch als Ursache des Kaliummangels. Es ist nicht ganz klar, wie sie zustande kommt, weil die verschiedenen an der Entstehung beteiligten Mechanismen äußerst kompliziert sind.

Die Stoffwechselalkalose, wie sie experimentell durch die intravenöse Zufuhr von Natriumbicarbonat erzeugt werden kann oder in der Klinik infolge lang anhaltenden Verlustes von saurem Magensaft entsteht (63, 161), führt sehr häufig zu Kaliummangel.

Der Serumkaliumspiegel ist niedrig, weil Kalium in das Zellinnere verschoben wird. Gleichzeitig kommt es jedoch zu einer vermehrten Ausscheidung des Kations in der Niere, die Bilanz wird negativ, und der Kaliumgehalt der meisten Zellen nimmt ab (29). Dieses etwas paradoxe Verhalten wird vielleicht klarer, wenn man die vermehrte Kaliumausscheidung damit in Beziehung bringt, daß Kalium aus dem extracellulären Raum auch vermehrt in die Zellen der Nierentubuli gelangt und sich ihre Konzentration dort im Verhältnis zur Konzentration der Wasserstoffionen erhöht. Dadurch kommt es zur vermehrten Ausscheidung des Kations Kalium anstelle des Wasserstoffs im Harn entsprechend dem Wettbewerb dieser beiden Ionen um den gemeinsamen Ausscheidungsmechanismus wie er von BERLINER und KENNEDY (14) angenommen wird (S. 946). Die klinischen Befunde stimmen mit dieser Hypothese überraschend gut überein. Die rasche Injektion von Natriumbicarbonat führt zu vermehrter Ausscheidung von Bicarbonat und Kalium, und im Organismus entsteht ein Kaliummangel. Während der Kaliumverlust fortschreitet, wird der Harn plötzlich sauer und zeigt damit die verringerte Kaliumkonzentration im Vergleich zur Wasserstoffionenkonzentration in der Zelle („intracelluläre Acidose“) an. Trotz bestehender Alkalose ist die Bicarbonatrückresorption in den Tubuli fast vollständig (89). Der Befund eines

(68) und dadurch zu einem gewissen Ausgleich der verringerten Wasserstoffionenkonzentration in der Zelle, die an sich das Ergebnis der respiratorischen Alkalose ist. Auch hier wird die Bicarbonatrückresorption vollständig und der Harn sauer (138).

Auch wenn der Kaliumverlust das Primäre ist — seine Wege sind oben diskutiert — so folgt darauf eine Alkalose mit erhöhter Bicarbonatkonzentration des Plasmas. In dem Maß, in dem intracelluläres Kalium in die extracelluläre Flüssigkeitsabteilung

Nierenkrankheiten oder extrarenalen Kreislaufstörungen mit stark verringerter Nierendurchblutung und dementsprechend stark verringerter Bildung von Primärharn der Fall ist. Es wird im Abschnitt über Nierenkrankheiten (S. 975) weiter ausgeführt, daß anurische Patienten häufig einen verminderten osmotischen Druck ihrer Körperflüssigkeiten aufweisen selbst wenn die Elektrolytbilanz unverändert ist. Dies ruht wahrscheinlich daher, daß diese Patienten körpereigenes Fett und Eiweiß verbrennen und dadurch Oxydationswasser bilden, das in der äußeren Bilanz nicht in Erscheinung tritt, aber in 24 Stunden doch immerhin $270 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ Körperoberfläche betragen kann (120). Das anlogene gebildete Wasser kann das gesamte Körperwasser ohne wesentliche Änderung des Körpergewichtes vermehren, deshalb wird es bei einer Abschätzung der Wasserbilanz leicht übersehen.

Eine weitere Ursache vermehrter Wasserretention kann die fortgesetzte Bildung von antidiuretischem Hormon trotz niedrigem osmotischem Druck des Serums normaler Nierendurchblutung und normaler Bildung von Glomerulusfiltrat sein. Die bekannten Wirkungen von Trauma, Schmerz und Gemütsbewegung dürften mindestens teilweise für die vermehrte Wasserretention, die in der ersten postoperativen Zeit beobachtet wird, verantwortlich sein. LE QUESNE und LEWIS (96) untersuchten 15 Patienten im Anschluß an eine Operation und beobachteten einen Gewichtsanstieg während das Harnvolumen gleichzeitig abnahm und das spezifische Gewicht des Harnes anstieg. Sie folgerten, daß die Retention von Wasser während des ersten Tages nach einer Operation unabhängig von einer Natriumretention stattfindet und selbst dann zustande kommt, wenn die Natriumbilanz negativ ist (primäre Wasserretention). Mit der Zunahme des Harnvolumens während der nächsten zwei Tage stiegen auch die Konzentrationen von Hämoglobin, Natrium und Chlorid an. Während der Periode der Wasserretention zeigte der Harn vermehrte Antidiuretinaktivität. Da eine Erniedrigung der Osmolarität die vermehrte Ausschüttung von antidiuretischem Hormon nicht verhindert, wird angenommen, daß Schmerz, Nervosität vor der Operation, das Trauma der Operation und der Reiz der Narkose für die vermehrte Ausschüttung des Hormons verantwortlich zu machen sind. Die erhöhte Natriumrückresorption am Tage der Operation wird als Folge hämodynamischer Faktoren, welche die Nierendurchblutung senken und damit die Bildung des Glomerulusfiltrates verringern, und auch als Folge erhöhter Nebennierenrindenaktivität ange-

tritt am zweiten Tag wieder Natriumretention ein, vorausgesetzt, daß Natrium zugeführt wird. Diese Natriumretention kann eine Verlängerung der Wasserretention herbeiführen und damit einen Gewichtsanstieg verursachen. Die Untersuchungen zeigen, daß in der postoperativen Phase ein Patient zur Wasserintoxikation und Natriumretention neigt.

Das retinierte Wasser wird auf alle Flüssigkeitsabteilungen im Körper, also sowohl auf den intracellulären als auch auf den extracellulären Flüssigkeitsraum verteilt. Obwohl der extracelluläre Flüssigkeitsraum zunimmt, kommt es gewöhnlich nicht zu nachweisbaren Ödemen oder zum Lungenodem. Die individuellen Unterschiede in der Reaktion auf die Verringerung des osmotischen Druckes, die zu krankhaften Symptomen führen, sind sehr verschieden. Die meisten Patienten zeigen

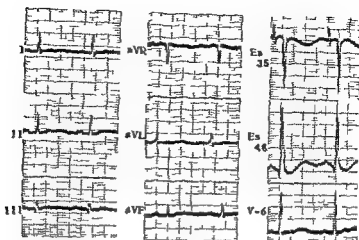


Abb 228 Typisches Elektrokardiogramm bei Hypokämie

standen länger dauern kann als die klinische Wiederherstellung der Kaliumkonzentration. Dies weist darauf hin, daß in manchen Fällen eine organische Veränderung des Myocards vorliegt, die vielleicht der bei Tieren mit experimenteller Hypokämie ähnelt (28, 87). Muskelschwäche oder Lähmungen mit Überstreckbarkeit der Gelenke, verringerten oder fehlenden Reflexen und mangelnder elektrischer Erregbarkeit scheinen mit dem Verhältnis der Kaliumkonzentrationen auf beiden Seiten der Zellwand und nicht mit tatsächlichem Kaliumverlust zusammenzuhängen. Man nimmt an, daß ein plotzliches Übertreten von Kalium in die Zelle die Ursache darstellt. Solche Veränderungen sollen nach großen Mahlzeiten vorkommen und werden auf vermehrte Glykogenbildung in der Leber zurückgeführt. Nach den beschriebenen Ansichten von SCHAPIRA nimmt dadurch die Kaliumkapazität des Körpers zu.

Vollständige oder teilweise Atonie der glatten Muskulatur, vornehmlich des Darms, ist auf einen Mangel an intracellulären Kaliumionen zurückgeführt worden. Es scheint jedoch, daß in Wirklichkeit das Eindringen von Natrium in die Zelle im Austausch gegen Kalium für diese Schädigung verantwortlich ist. Es gezeigt werden konnte, daß verschiedene Funktionen der glatten Muskulatur durch Natrium gehemmt und durch Kalium verstärkt werden.

Klinisch wichtig ist die Tatsache, daß mittelschwerer Kaliummangel zusammen mit Alkalose keine schweren Symptome hervorruft. BLACK (16) hat bei experimentellem Kaliummangel (Serumkalium 2,6 mval/l) seine Arbeiten verrichten können. Auf der anderen Seite gab FOURMAN (16) an, daß Kaliummangel von ungefähr der gleichen Stärke, wenn er zusammen mit Stoffwechselacidose auftritt, zu schwerem Krankheitsgefühl, Verwirrungszuständen und Geistesabwesenheit führt. Dieser Schluß wird gestützt durch das Vorkommen ähnlicher Symptome im Zusammenhang mit Kaliummangel bei einem Teil der Patienten nach diabetischem Coma, bei denen eine Acidose immer noch besteht und bei denen die mit der Normalisierung verbundenen Organe das niedere Serumkalium weiter verringern können. Apathie und Muskelschwäche wurden bei Patienten beobachtet, die bei der Erholung von einer diabetischen Acidose ein Serumkalium von 3,1 mval/l und ein Serumbicarbonat von 20 mmol/l aufwiesen. Die Zufuhr von Kaliumchlorid hob diese Beschwerden innerhalb sehr kurzer Zeit auf. Im Gegensatz dazu konnte bei einem Patienten mit schwerem

Verdünnungs-hyponatriämie. Echter Natriummangel

Die Retention von Salz und Wasser führt. Die Retention erfolgt meist in einer Flüssigkeit mit leicht vermindertem osmotischem Druck. Der Fortgang dieser Verdünnungs-hyponatriämie, wie sie auch bei der Wasserintoxikation beobachtet wird, begrenzt sich durch den Abfall des osmotischen Druckes von selbst, weil es dadurch zu einer Hemmung der Secretion von antidiuretischem Hormon kommt. Die Wirkung des verringerten osmotischen Druckes und der Reiz der Volumenkontraktion halten sich dann gegenseitig die Waage. Bei einigen Patienten mit Oligurie kann sich eine Verdünnungs-gleichgewichts- oder schwere chronische Natriumverarmung entwickeln, die durch eine Abnahme der Osmolarität in der Zelle gekennzeichnet sind (17). Die physiologische Reaktion darauf besteht in einer Verschiebung des Flüssigkeits in umgekehrter Richtung bis zur Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichtes, wodurch die extracelluläre Flüssigkeit der extracellulären Abteilung an die intracelluläre abgegeben wird. In diesen Fällen wird durch Kaliumzufuhr die Natriumkonzentration im Serum erhöht, auch wenn die Natriumbilanz nicht positiv ist (32).

Die Retention überschüssiger Mengen Körperwasser kommt auch in der ersten postoperativen Periode vor und erklärt teilweise die Hyponatriämie, die häufig nach größeren Operationen besteht. Durch Reduktion der Wasseraufnahme unter den minimalen Bedarf kann ein teilweiser oder vollständiger Verlust von Natrium unter den unmerklichen Wasserverlusten eintreten, was dann zu einem allmählichen Anstieg der Konzentrationen von Natrium und Chlorid führt.

Der eigentliche Natriummangel drückt sich in einer Verringerung des Gesamtnatriums im Körper aus, wobei die Natriumkonzentration im Serum niedrig normal oder hoch sein kann. Zu Natriummangel kommt es, wenn der Natriumverlust größer ist als die Natriumaufnahme. Geringe Natriumzufuhr allein führt nicht zu Natriummangel, kann jedoch den auf andere Weise erzeugten Natriummangel verstärken. Bemerkenswerterweise führen die kationenaustauscher, welche die Natriumresorption aus dem Darm hemmen, also das Natrium des Körpers nicht aus. Über diese Feststellungen im Stuhl tauschen keine unbedingte Einigkeit. Andere Untersuchungen (14) fanden nämlich, daß auch bei verringerter Natriumzufuhr die Natriumausscheidung im Stuhl durch die Austauschergärung vergrößert wird. Bei Patienten mit Natriumresorptionsinsuffizienz besetzen die gleichen Austauschergärung pro Gramm Harn vier bis fünfmal soviel Natrium. Dies ist leicht zu erklären, nachdem Davis und Wood (53) gezeigt haben, daß die Natriumresorption im Ileum nach Adrenalectomie deutlich verringert ist, daß also mehr Natrium für die Austauschergärung zur Verfügung steht.

Ein klinisch bedeutsamer Natriummangel entsteht nur dann, wenn die Natriumverluste größeren Umfang annehmen. Eine wichtige Ursache ist starkes Schwitzen ohne entsprechenden Ersatz durch die Nahrung. Bei Krankheiten kommen z. B. durch Verlust von Magendarmsekreten nach außen oder Dauerdrainage die große Menge Natrium Erbrechen oder Diarrhoe. Fisteln oder Dauerdrainage der großen Menge Natrium, die täglich in den Magendarmkanal secretiert und normalerweise rückresorbiert wird (etwa 1000 mval), erklärt, warum es bei den erwähnten Krankheiten leicht zu Natriummangel kommen kann.

$$b^N = b^N - (\Delta RN \cdot W)$$

In dieser Formel ist b^N die Stickstoffbilanz aus Zufuhr und Ausscheidung ΔRN die Veränderung des Rest N im Serum und W das gesamte Körperwasser (ungefähr 60% des Körpergewichts)

Die Kalumbilanz nach Korrektur für Stickstoff (b^K) wie sie aus Gleichung (3) berechnet werden kann kann nun in Gleichung (4) eingesetzt werden aus der die Veränderung des intracellulären Kaliums ($\Delta K'$) zu berechnen ist

$$\Delta K' = b^K - \Delta h_e \quad (4)$$

$\Delta K'$ ist die Änderung des Kaliums in der extracellulären Flüssigkeit

$$\Delta h_e = h_{e2} - h_{e1}$$

$$h_{e1} = K_1 \cdot E_1$$

$$h_{e2} = K_2 \cdot E_2$$

Dabei ist K_1 der ursprüngliche Kaliumgehalt des Plasmas E_1 das ursprüngliche extracelluläre Volumen K_2 der Kaliumgehalt des Plasmas zum Zeitpunkt der Berechnung und E_2 der extracelluläre Raum zum gleichen Zeitpunkt

Hyperkalämie wurde ursprünglich als eine Folge der Abnahme der Kaliumkapazität des Körpers und nicht als eine Zunahme des gesamten Körperkaliums wie sie durch zu große Zufuhr von Kalium zustande kommen konnte angesehen. Die Störung ist klinisch viel seltener als die Hypokalämie; dagegen stellt sie ein wesentlich größeres therapeutisches Problem dar. Kaliumvergiftung wird bei Nierenversagen häufig beobachtet und ist die Folge einer unzureichenden Kaliumausscheidung. Auch die Nebennierenrindeninsuffizienz führt zu verminderter Kaliumausscheidung und vermehrter Ausscheidung von Natrium und Chlorid. Trotz der gleichzeitigen Dehydratation wird eine toxische Hyperkalämie mit Hämokonzentration und niedrigem Serumnatriumspiegel sowie Acidose nur bei der Addison-Krise beobachtet. Hyperkalämie geht oft mit Acidose einher (BLACK (16), SCHIBNER (147) und PITTS (75)). Man nimmt an, daß durch das Kalium die fixen Säuren des Plasmas genau wie durch das Natrium verringert werden. Eine Zunahme der gesamten Kationen in der extracellulären Flüssigkeit verringert die Schwere der sich entwickelnden Acidose beträchtlich. Auch bei der diabetischen Acidose kann es zur Hyperkalämie auf diese Weise kommen, wenn hier auch Dehydratation und die Freigabe von Kaliumionen aus der Zelle in die extracelluläre Flüssigkeitsabteilung (infolge eines veränderten Stoffwechsels und der damit verbundenen Freigabe des an Glykogen gebundenen Kaliums) eine wichtige Rolle spielen.

besteht eine ausgezeichnete Korrelation zwischen der Erhöhung der T-Welle und der Zunahme der Serumkaliumkonzentration (KEITH OSTERBERG BURCHELL (87)). In der Klinik kann diese Korrelation aber nicht zur Feststellung des Kaliumspiegels gebraucht werden, weil sie wahrscheinlich Ausdruck eines erhöhten Quotienten zwischen extracellulärem und intracellulärem Kalium ist. Die ersten Veränderungen der Elektrokardiogramme, die bei zunehmender Hyperkalämie auftreten, sind auf Störungen der Repolarisation zurückzuführen. Die Reihenfolge der elektrokardiographischen Veränderungen beim Anstieg des Serumkaliums von 4 mval/l auf 8 mval/l oder mehr ist folgende: Zunächst nimmt die Höhe der T-Welle zu, wobei ihr aufsteigender Ast steil wird; dann verlängert sich der QRS-Komplex, die P-Wellen

Diagnose und Berechnung des Natriummangels

Das seltene Zusammentreffen eines vermehrten Harnnatriums mit einem verminderten Gesamtnatrium im Körper und einer niedrigen Serumnatriumkonzentration kann in Fällen beobachtet werden in denen die tubuläre Rückresorption gestört ist wie bei der Nebennierenneinsuffizienz

MARRIOTT (106) hat den Natriummangel in drei Gruppen eingeteilt. Er spricht von einem mäßigen Mangel wenn ein Defizit von 8 mval/kg Körpergewicht besteht von einem mäßig bis schweren Mangel bei einem Defizit von 8—13 mval/kg Körpergewicht und von schwerem bis sehr schwerem Mangel bei 13—21 mval/kg Körpergewicht. Diese Untergruppierung beruht auf klinischen Symptomen und stellt nach MARRIOTT einen groben Hinweis für die Abschätzung des Salz mangels dar. BLACK (16) hat den Natriummangel in akute leicht chronische und schwere chronische Fälle eingeteilt. Im allgemeinen ist es jedoch sehr schwierig klare Unterschiede bei diesen Unterteilungen herauszuarbeiten. In jedem einzelnen Fall muß man sich durch sorgfältige Bewertung aller Beobachtungen ein Bild von der Schwere des Salz mangels machen. Anamnese Untersuchung und Laboratoriumsbefunde gehen dabei Hand in Hand und geben wichtige Hinweise für die Behandlung.

Nachdem der Natriumverlust immer mit Wasserverlust verbunden ist ist es unmöglich seine Größe ausschließlich auf Grund von Serumuntersuchungen abzuschätzen. Andererseits ist es in der Praxis nicht möglich gleichzeitig das Gesamtnatrium des Körpers das Volumen der extracellulären Flüssigkeit und das des gesamten Körperwassers zu bestimmen und man muß sich deshalb der Serumnatriumkonzentration zusammen mit der Veränderung des Körpergewichtes bedienen. Bei der Therapie ist zwischen Natriummangel mit normaler Serumkonzentration mit nur Natrium zusammen mit Wasser ersetzt werden muß und Natriummangel mit niedrigen Serumkonzentrationen zu unterscheiden bei der die Ersatztherapie sowohl das Natrium das zusammen mit Wasser verloren wurde als auch den Natriummangel in der verdünnten Körperflüssigkeit berücksichtigen soll.

Folgende Beispiele mögen das verdeutlichen. Im ersten Fall sei bei einem 70 kg schweren Patienten der akute Gewichtsverlust durch den Verlust von Salz und Wasser 3 kg das Serumnatrium mit 140 mval/l normal. Man darf annehmen daß der Gewichtsverlust sich lediglich auf die extracelluläre Flüssigkeit bezieht so daß die Menge Natrium die ersetzt werden muß 3 mal 140 = 420 mval beträgt. Durch genauere Bestimmung kann man den tatsächlichen Verlust von extracellulärer Flüssigkeit berechnen und dann den Patienten entsprechend behandeln. In jedem Fall ersetzt eine Behandlung auf Grund dieser Berechnung lediglich das Natrium welches in einer dem Wasserverlust entsprechenden Menge verloren wurde. Wurde verhältnismäßig mehr Natrium als Wasser ausgeschieden so muß die Berechnung etwas abgeändert werden. Die Abnahme der Natriumkonzentration wird mit der geschätzten (60% des Körpergewichtes) oder gemessenen (D_2O Verdünnung) Menge des gesamten Körperwassers multipliziert. Wenn z. B. der 70 kg schwere Patient eine Serumnatriumkonzentration von 120 mval/l aufweist dann beträgt die Abnahme der Natriumkonzentration 15 mval/l (140 mval/l — 120 mval/l) das Gesamtkörperwasser 21 (60% von 70 kg) und das Natriumdefizit 15 · 42 = 630 mval. Theoretisch sollte diese Berechnung zusammen mit der Berechnung des Natriumverlustes der in physiologischen Proportionen mit dem Wasserverlust zustande kam angewandt werden. Zu diesem Zweck mußten der Natriumverlust mit Wasser der 420 mval addiert und der Natriumverlust um Überschuß der auf 630 mval berechnet wurde addiert werden. In der Praxis kommen aber eine Reihe anderer Kompensationsmechanismen zur Wirkung so daß die berechneten Zahlen fast immer zu hoch sind. Nach unserer

Bei der Behandlung der Hyperkaliämie ist die Erkennung der Grundkrankheit und die Verhinderung einer schweren Hyperkaliämie durch Beschränkung der Kaliumaufnahme von größter Wichtigkeit. Die Wiederherstellung des Zellstoffwechsels verringert die Kaliumfreisetzung aus der intracellulären Abteilung. Schock gleichgültig welcher Genese, muß gründlich behandelt werden, um das Versagen des Kreislaufes zu beheben und die Nierenfunktion zu bessern, damit die Nieren befähigt werden, den Kaliumüberschuß auszuschcheiden. Nachdem die Kaliumvergiftung am häufigsten bei Nierenversagen mit all seinen Komplikationen beobachtet wird, kann man nur selten den Natrium-Kalium-Antagonismus (BUNGE (27)) ausnutzen, da große Natriummengen, wie sie für eine wirksame Behandlung notwendig wären, die Gefahr des Lungenödems mit sich bringen. Die Anwendung von Kationenaustauschern wird weiter unten diskutiert (S. 977). Die wirksamste Behandlung der akuten Kaliumvergiftung ist die Anwendung der extracorporalen Dialyse, der künstlichen Niere. Auch die vorübergehende Verringerung der Hyperkaliämie durch Zufuhr von Glucose und Insulin, welche infolge der Bildung von Hexosephosphaten zu Kaliumbindung (ein Schritt in der Glykogenese) führt, ist anzuraten. SCRIBNER und BURNELL (29) empfehlen, zur Behandlung von Patienten mit Acidose und Hyperkaliämie den kaliumverringenden Effekt der Alkalose auszunutzen. Sie gehen an, daß die Azotämie und die Kaliumkonzentration im Serum durch die Zufuhr von Natriumbicarbonat verringert werden könnten, doch waren unsere eigenen Bemühungen mit dieser Therapie nicht besonders erfolgreich. Dagegen gelang es uns, durch die Anwendung von 750 g Glucose in der Form einer 50% Lösung zusammen mit 1 E. Altinsulin pro 2 g Glucose den Kaliumspiegel im Serum zu verringern.

Grundprobleme der Elektrolyttherapie

22

Es wurde auch erwähnt, daß Mangel oder Überschuß von Natrium, Kalium, Chlorid und Wasser in naher Beziehung zueinander und zu den Mechanismen der Wasserstoffionenregulierung stehen. Dies bedeutet, daß die meisten Patienten mit verändertem Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt Mischformen der Elektrolytstörungen aufweisen, auch wenn das klinische Bild auf die Störung einer einzelnen Elektrolytkomponente hinweist.

Ehe man eine Therapie versucht, sollten alle diagnostischen Möglichkeiten erschöpft werden. Aus Vorgeschichte, Untersuchungsbefund und den im Laboratorium gewonnenen Werten sollte man dann die Größe der Störung feststellen und die notwendige Behandlung festlegen. Wie diese Berechnungen geschehen, ist ausführlich besprochen worden. Ist das Problem verwickelt und die Störung weitreichend, so sind mehrere Tage für die Normalisierung notwendig und Bilanzuntersuchungen besonders wichtig. Alle zugeführten und ausgeschiedenen Stoffe sollten gemessen werden. Am wichtigsten ist hierbei die Bilanz von Wasser, Natrium, Kalium, Chlorid und Bicarbonat.

Wenn der Umfang der Störung abgeschätzt ist, dann steht eine Vielzahl von Lösungen verschiedener Salzkonzentrationen und Kombinationen zur Verfügung, die einen ziemlich genauen Ersatz jedes beliebigen Defizits ermöglichen. In Tabelle 124 sind solche Lösungen zusammengestellt. Sie werden zweckmäßig in vier Gruppen aufgeteilt.

Pathologie des Kaliumstoffwechsels

Die Schwere der Stoffwechselstörungen des gesamten Körpers, die infolge eines Mangels oder einer abnormen Verteilung des Kaliums im Organismus zustande kommen können, weisen auf die große Bedeutung dieses Kations in der Zelle hin. Die Ausdrücke Hypokaliämie und Hyperkaliämie beziehen sich lediglich auf die Konzentration des Kaliums im Plasma und in der extracellulären Flüssigkeit und geben nicht in allen Fällen die wirklichen Verhältnisse in Beziehung auf den Gesamtgehalt des Körpers an Kalium wieder. Dennoch sind vorsichtig ausgewertete Bestimmungen der Kaliumkonzentration des Serums eine brauchbare Grundlage für die Behandlung von Patienten mit Störungen des Kaliumstoffwechsels, worauf vor allem SCRIBNER und BURNELL (147) hingewiesen haben. Sie definieren den Kaliummangel und den Kaliumüberschuß als das Verhältnis zwischen dem gesamten Kalium des Körpers und der Gesamtkaliumkapazität. Mit Gesamtkaliumkapazität bezeichnen sie die Summe aller Anionen und anderer chemischer Gruppen außerhalb des extracellulären Raumes, die in der Lage sind, Kaliumionen festzuhalten oder zu binden. Die Komponenten der Gesamtkaliumkapazität sind Eiweiße und Anionen aller Zellen einschließlich der Erythrocyten, das Glykogen von Leber und Muskulatur sowie der Knochen. Dementsprechend ist Kaliummangel die Abnahme des gesamten Kaliums im Körper in Beziehung zur Kapazität und Kaliumüberschuß die Zunahme dieses Quotienten. Kaliumüberschuß kommt in der Regel nur durch eine Abnahme der Kaliumkapazität selbst in Fällen mit schwerer Hyperkaliämie zustande. Dies kann am besten am Beispiel eines Patienten mit Nierenversagen erklärt werden, bei dem der gesamte Kaliumgehalt konstant bleibt, weil die Nieren nicht in der Lage sind, Kalium auszuschcheiden (150), gleichzeitig aber die Gesamtkaliumkapazität abnimmt, da der Patient seine Glykogenvorräte verbraucht, die Zahl seiner Erythrocyten verringert und sein Gewebsprotein im Energiestoffwechsel verbrennt.

Eine Verringerung der Kaliumkonzentration in extracellulären und intracellulären Flüssigkeiten ist bei vielen Krankheiten beobachtet worden. Der Kaliummangel kann dabei durch verschiedene Mechanismen zustande kommen und die relative Bedeutung dieser Mechanismen kann von Fall zu Fall stark schwanken. Erbrechen und der Verlust von Magendarmsecreten durch eine Sonde oder Fistel kann zu einem Kaliumverlust von 100–200 mval/Tag führen. Hat vornehmlich der Magensaft zu dem gesamten Verlust beigetragen, dann ist der Kaliumverlust relativ hoch, weil Magensaft viel Kalium enthält. Eine Verringerung der Nahrungsaufnahme und damit der Kaliumzufuhr, die bei diesen Krankheiten ebenfalls in der Regel stattfindet, kann den Ernst der Situation verstärken. Bei Diarrhoe ist der Natriumgehalt der Stühle zwar meist erhöht, solange die Stühle wässrig sind, nimmt der Wassergehalt aber ab, dann wird die Konzentration des Kaliums größer als die des Natriums (DARROW (45)). Der normale Stuhl des Erwachsenen enthält doppelt so viel Kalium (12 mval/kg) wie Natrium. Ein großer Teil des Kaliums im Stuhl ist wahrscheinlich in den Bakterien festgehalten und steht daher nicht für die Rückresorption zur Verfügung. Vermehrter Kaliumverlust durch die Niere kann eingeteilt werden (61) in eine vermehrte Kaliumausscheidung während der polyurischen Phase nach akuter Tubulusnekrose in Kaliumverlust auf Grund einer Schädigung der tubulären Mechanismen der Harnansäuerung und Bicarbonatrückresorption wie dies bei der renalen tubulären Acidose und beim Fanconi-Syndrom vorkommt, und in vermehrte Kaliumausscheidung bei Überaktivität der Nebennierenrinde. Durch die gleichzeitige Injektion von Glucose und Insulin kann Kalium aus der extracellulären in die

Die erste Gruppe umfaßt Lösungen die Wasser ohne Elektrolyte zuführen. Diese Lösungen enthalten in der Regel 5—10% Glucose, die verwertet wird und das Wasser zur freien Verteilung zwischen dem extracellulären und intracellulären Raum hinterläßt, wie das bei der einfachen Dehydratation erwünscht ist.

Die zweite Gruppe enthält hypotone Lösungen mit niedrigen Elektrolytkonzentrationen. Diese Lösungen werden bei Patienten mit Dehydratation und begleitenden Elektrolytverlusten verwendet.

In der dritten und größten Gruppe sind isotone Lösungen von Salzen in verschiedenen Kombinationen zusammengestellt, mit dem Zweck, die Zufuhr dem Bedarf des Körpers so genau wie möglich anzupassen, so z. B. den Verlust von Magensaft, der hauptsächlich Chlorid und Wasserstoffionen betrifft und deshalb zur Alkalose führt durch eine Lösung die einen Überschuß an Chlorid im Vergleich zu Natrium enthält zu beheben. Im Gegensatz dazu beraubt eine Drainage des Darms den Körper der Alkalionen so daß in der Regel ein Kaliummangel mit Acidose entsteht. Verständlicherweise muß die Lösung für die Behandlung dieser Krankheit zusätzlich zu den Alkalionen Puffersubstanzen enthalten, die das normale Saure Basen Gleichgewicht wieder herstellen. Eine Lösung mit viel Natrium und wenig Natrium ist indiziert wenn die Kombination aus Hypokaliämie und Alkalose diagnostiziert wird.

Die vierte Gruppe die aus hypertonen Kochsalzlösungen besteht, darf nur mit äußerster Vorsicht bei echtem Natriummangel und bei den sehr seltenen Fällen eines anderweitig nicht zu behandelnden Herzversagens verwendet werden wie dies in den entsprechenden Abschnitten besprochen wird.

Wenn es die Umstände erlauben soll man die Ersatzlösungen durch den Magendarmkanal geben da der Organismus seinem Bedarf entsprechend resorbiert und so die physiologischsten Ergebnisse erzielt werden können. In vielen Fällen ist jedoch die parenterale Anwendung notwendig hier ist dann die intravenöse Zufuhr der subcutanen überlegen.

Wenn die Diagnose einer sich entwickelnden Störung des Wasser- oder Elektrolythaushaltes gestellt ist, muß in erster Linie die weitere Entwicklung der Störung so rasch wie möglich aufgehalten werden, während es bei weitem nicht so wichtig ist und gelegentlich sogar unklug sein kann die normalen Verhältnisse vorzeitig wieder herzustellen. Ist es einmal gelungen die Entwicklung der Störung aufzuhalten läßt man sich zweckmäßigerweise mehrere Tage Zeit um die Elektrolytverhältnisse zu normalisieren.

Elektrolytstörungen bei Nierenkrankheiten

Die wichtige Rolle der Nieren in der Regulierung der Körperflüssigkeiten und Elektrolyte ist von HOWER SMITH (154) ausgezeichnet definiert worden. Die Zusammensetzung des Blutplasmas wird nicht bestimmt durch das was der Mund aufnimmt, sondern durch das was die Niere behält.

Die primären Funktionen der Nieren sind Ausscheidung und Konservierung. Sie sind der wichtige Kanal durch den die Endprodukte des Stoffwechsels aus dem Organismus entfernt werden erlauben aber auch gleichzeitig die selektive Konservierung von Substanzen die der Körper weiterhin braucht. Diese beiden Vorgänge ergänzen einander, und beim Gesunden wird dadurch eine relative Konstanz der Zusammensetzung des inneren Milieus aufrechterhalten.

gelangt und verloren geht dringen zwei Natriumionen und ein Wasserstoffion im Austausch gegen drei Kaliumionen in die Zelle ein (42). Der Austausch von fixem Kation in der Zelle gegen Wasserstoffionen aus der kohlensäure der extracellulären Flüssigkeit führt zu der gleichen Wirkung in bezug auf die Zusammensetzung der extracellulären Flüssigkeit wie die Zufuhr von HCO_3^- . Der Bicarbonatspiegel muß ansteigen — sei denn die Nieren würden mehr fixes Kation als fixes Anion ausscheiden. Dies tun sie aber nicht. Es kommt zur „intracellulären Acidose“. Dieser eben diskutierte Mechanismus, der infolge von Hypokaliämie gleichzeitig zu extracellulärer Alkalose und intracellulärer Acidose führt, hängt wahrscheinlich nicht von der Niere ab, nach dem bei nephrektomierten Ratten durch die Zufuhr von Kaliumsalzen das umgekehrte Verhalten erzeugt werden kann (75). Die Zunahme des Wasserstoffions innerhalb der Zelle führt wie bereits mehrfach erwähnt zu einer Zunahme der Wasserstoffionenausscheidung und der Bildung eines sauren Harns. Die Rückresorption von Bicarbonat ist erhöht, weil vermehrt Wasserstoffionen für den Austausch gegen Natriumionen zur Verfügung stehen (Abb. 226). Deshalb wird die Plasmaalkalose, nachdem sie durch den intracellulären Kaliummangel und die damit zusammenhängende intracelluläre Acidose einmal entstanden ist, durch die vermehrte Bicarbonatrückresorption und die Ausscheidung von Wasserstoffionen aufrechterhalten, solange die Nierenfunktion intakt ist.

Die elektrocardiographischen Veränderungen, die bei Hyperkaliämie und Hypokaliämie vorkommen, sind für die Diagnose und die Beobachtung dieser abnormen Zustände von großer Bedeutung. Sie weisen schon frühzeitig auf die Verarmung des Körpers an Kalium hin.

Bei der Hypokaliämie besteht keine quantitative Beziehung zwischen der Höhe des Serumkaliumspiegels und der EKG-Veränderung. Bei der Hyperkaliämie ist die Veränderung des Elektrocardiogramms wahrscheinlich die Folge des vergrößerten Quotienten von extracellulärer und intracellulärer Kaliumkonzentration; dagegen ist — immer noch unsicher — ob bei der Hypokaliämie die elektrocardiographischen Veränderungen auf die Verminderung des extracellulären Kaliums oder des Kaliums in der Herzmuskelfaser zu beziehen sind.

SURAWICZ und LEPESCHKIN (162) bevorzugen für die Diagnose der Hypokaliämie die Messung der QU-Dauer an Stelle der QT-Dauer, weil T und U verschmelzen.

Die charakteristischen Veränderungen (Abb. 228) bestehen in einem Durchhängen des ST-Segmentes, einer Abflachung der T-Welle und einer Hebung der U-Welle. Nehmen die hypokaliämischen Veränderungen zu, so wird das normalerweise ansteigende ST-Segment zuerst horizontal und später nach abwärts gerichtet. Wenn die T-Wellen negativ werden, richtet sich die Konkavität der ST-Strecke nach unten; die Höhe der U-Welle nimmt mit dem Grad der Hypokaliämie zu. Die für die Hypokaliämie typischste Veränderung ist durch ein ST-Segment und eine T-Welle gekennzeichnet, die der U-Welle entgegengerichtet sind. Bei Tieren wurde nach Hypokaliämie auch eine Erhöhung der P-Welle beobachtet. Der Einfluß der Hypocalcämie auf das Elektrocardiogramm besteht in einer Verlängerung des QT-Intervalls, eine Veränderung, durch welche die ST-Strecke flach wird, während die T-Welle selbst entweder gut ausgebildet ist, in die U-Welle übergehen kann oder von der U-Welle vollkommen verdeckt wird. Die Zufuhr von Kalium normalisiert die Form des ST-Segmentes, der T-Welle und der U-Welle, während die Korrektur der Hypocalcämie die ST-Strecke auf normale Werte verkürzt. Es sei jedoch vermerkt, daß die Normalisierung des Elektrocardiogramms unter Um-

die Verringerung der Konzentrationsfähigkeit sind die Folgen der verringerten Nierendurchblutung, darüber hinaus schädigt die Hypoxie die Tubuluszellen. Wird eine Kreislaufstörung mit Kreislaufkollaps und anhaltender Hypotonie nicht erfolgreich behandelt, so kommt es zu bilateraler Nekrose der Nierenrinde (126), schweren Tubuluschaden oder beidem (19) mit Oligurie, Stickstoffretention und Azotämie.

Die akute Tubulusnekrose ist eine Krankheitseinheit, die durch eine Vielzahl ätiologischer Faktoren verursacht werden kann. Zu diesen Ursachen gehören ausgedehnte Quetschungen, Transfusionen mit unverträglichem Blut, Schock und Vergiftungen mit nephrotoxischen Substanzen wie Sublimat, Tetrachlorkohlenstoff und anderen (33, 34). Ihr klinisches Charakteristikum ist die Ausbildung einer Oligurie, die gelegentlich zu Anurie fortschreitet, ein allmähliches Ansteigen von Harnstoff und Kreatinin im Blut, Störungen des Elektrolythaushaltes, besonders Hyperkaliämie, Uramie und Tod, wenn die Funktionen nicht wieder hergestellt werden. Bei der

durch die nephrotoxischen Verbindungen hervorgerufen. Diese Gifte erreichen wenn sie in den Kreislauf gelangen, alle Nephronen gleichzeitig und schädigen den ersten Teil des Tubulus, mit dem sie durch die Rückresorption aus dem Glomerulusfiltrat in Berührung kommen. Es folgt eine Degeneration der Tubulusepithelien, wobei jedoch die Grundmembran intakt bleibt. Die zweite Art der Veränderungen, die man als Folge eines fortgeschrittenen Kreislaufversagens und der damit verbundenen Ischämie ansieht, ist eine Auflösung der Tubuluszelle einschließlich der Grundmembran, die zu einer Zerreißung der tubulären Kontinuität führt, so daß der Inhalt der

Das relative Vorwiegen der einen oder der anderen Art dieser Läsionen hängt von der klinischen Ursache ab. Bei der Sublimatvergiftung werden beide gefunden, wobei die nephrotoxischen Läsionen überwiegen. Im Gegensatz dazu werden in der Schockniere wenig nephrotoxische Läsionen beobachtet, während Tubulorrhesis häufig ist (124).

Die physiologischen Veränderungen, wie sie BULL mit seinen Mitarbeitern (26) untersucht hat, beginnen mit verminderter Nierendurchblutung und Verringerung der Bildung von Glomerulusfiltrat. Das Glomerulusfiltrat, das nicht mehr in Berührung mit einem normal funktionierenden Tubulusepithel steht, fließt entlang der Grundmembran der zerstörten Tubuli und diffundiert passiv in den Blutstrom zurück. Lediglich einige nicht betroffene Nephronen gestatten die Bildung von wenig Urin und machen das Auftreten der Anurie selten. Die Oligurie ist jedoch meist schwer und die Azotämie entwickelt sich infolge des Aufstaus der normalen Harnbildung. Die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und anderen Rest-N-Substanzen steigen im Blut an. Der klinische Verlauf kann kurz oder lange dauern, die klinischen Erscheinungen können leicht oder schwer sein.

Die Fähigkeit des Nierenepithels zur Regeneration ist groß. Manchmal beginnt die Wiederherstellung der Glomerulusfunktion rasch anzubahnen, während die Störung der Tubulusfunktion anhaltend bleibt. Das Gewicht des Glomerulusfiltrates

Kaliummangel (2.1 mval/l) nach dem Verlust von Magensaft Muskelschwäche nicht nachgewiesen werden

Der Nachweis von Kaliummangel ist schwierig da die Kaliumkonzentration im wichtigsten Reservoir dem intracellularen Raum nicht bestimmt werden kann. Man muß sich deshalb auf indirekte Anhaltspunkte wie die Anamnese eines Kaliumverlustes Muskelschwäche elektrokardiographische Veränderungen und auf indirekte biochemische Befunde verlassen. Ein niedriger Serumkaliumspiegel bedeutet fast immer Kaliummangel mit der Ausnahme einer Verdünnung der extracellulären Flüssigkeit.

Wenn der Bicarbonatspiegel aus nicht ersichtlichen Gründen ansteigt muß man an Kaliummangel denken vor allem wenn die Zufuhr von Kochsalz oder Ammoniumchlorid die normalen Elektrolytverhältnisse nicht wieder herstellt. Einige Autoren nehmen bei einem Abfall des Serumkaliums von 4 auf 3 mval/l bei einem 10 kg schweren Mann einen Verlust von 100—200 mval Kalium an aber auch diese Annahme ist nur verlässlich wenn das Serum pH normal ist. Nachdem bei Acidose der Serumkaliumspiegel ansteigt kann eine normale Kaliumkonzentration zusammen mit Acidose bereits einen gewissen Kaliummangel bedeuten und ein niedriger Serumkaliumspiegel Ausdruck eines schweren Mangelzustandes sein.

MILNE und Mitarbeiter (114) nehmen eine enge Beziehung an zwischen der Größe des Mangelzustandes und der Kaliummenge die nach einer oralen Dosis von 125 mval eines Kaliumsalzes ausgeschieden wird. Ihrer Ansicht nach bedeutet die Ausscheidung von mehr als 10 mval Kalium pro Tag im Harn daß der Kaliumverlust insgesamt nicht größer als 350 mval ist. Nachdem ein Kaliummangel immer auch mit einem Mangel an anderen Elektrolyten und Wasser einhergeht nimmt das extracelluläre Flüssigkeitsvolumen ab. Dadurch kann der Serumkaliumspiegel normal bleiben. Die Verdachtsdiagnose des Kaliumverlustes ruht dann auf der Anamnese. Werden

und Niere die notwendig ist ehe Kalium parenteral gegeben wird. Kaliumlösungen zur parenteralen Therapie sollten nie mehr als 10 mval/l enthalten und nie rascher als ein Liter in vier Stunden zugeführt werden. Die Wiederherstellung von Patienten mit schwerem Kaliummangel kann aus diesen Gründen bis zu sechs Tagen dauern. Bilanzprüfungen erleichtern die Berechnung des täglichen Bedarfs und sind vor allem wichtig wenn anhaltender Kaliumverlust zu erwarten ist. Obwohl die Methode umständlich ist gibt sie das Verhalten des extracellulären und intracellulären Kaliums deutlich wieder.

Nachdem Kalium auch in die Struktur der intracellulären Eiweiße eingebaut wird müssen Bilanzuntersuchungen den Eiweißstoffwechsel berücksichtigen. Die Kalumbilanz muß durch die Stickstoffbilanz korrigiert werden (29).

$$b^k - b^k - 3b^N \quad (3)$$

Dabei ist b^k die korrigierte Kalumbilanz b^k die Kalumbilanz berechnet aus Zufuhr und Ausscheidung des Kations 3 ist der Faktor der die Beziehung zwischen der Stickstoffbilanz und der Kalumbilanz herstellt (er bedeutet daß pro Gramm Stickstoff 3 mval Kalium retiniert oder ausgeschieden werden) und b^N ist die Stickstoffbilanz nach Korrektur für Veränderungen des Rest N (R_N) im Serum sie berechnet sich ihrerseits aus

Nierenversagen

Störungen des normalen Kaliumgradienten zwischen intracellulärer und extracellulärer Flüssigkeit. Ausgedehnte Gewebsschaden, die Anhäufung von nekrotischem Gewebe sowie Hämolyse mit Freisetzung von intracellulärem Kalium in den extracellulären Raum, aus dem es nicht ausgeschieden werden kann, können zu einer Erhöhung der Serumkonzentration des Kaliums auf toxische Werte führen. Nach Erschöpfung der Kohlenhydratlager wird der Calorienbedarf des Körpers teilweise durch den Abbau von Gewebsproteinen gedeckt, wodurch weitere Mengen Kalium in die extracelluläre Phase entlassen werden. Hyponatriämie und Acidose verstärken die toxische Wirkung der Hyperkaliämie (MERILL LEVINE, SOMERVILLE SMITH (11)). Die Symptome der Hyperkaliämie sind Störungen der neuromuskulären Funktion einschließlich des Reizleitungssystems des Herzens. Elektrokardiographische Veränderungen und Arrhythmien sind bei der Kaliumvergiftung häufig. Obwohl das Elektrocardiogramm als Ausdruck der Kaliumvergiftung angesehen werden kann, ist eine genaue Korrelation zwischen der Kaliumkonzentration im Serum und den elektrokardiographischen Veränderungen nicht nachzuweisen.

Die Abnahme in der Bildung von Primärfiltrat führt zu einem Anstieg der Serumphosphate. Die erhöhte Phosphatkonzentration verringert sowohl das Gesamtcalcium als auch dessen ionisierte Fraktion, doch ist die Rolle der Hypocalcämie bei der Ausbildung der Symptome der Urämie überschätzt worden. Tetanie auf Grund von Hypocalcämie, d. h. Verringerung des ionisierten Calciums, ist jedoch nicht selten. In Fällen völliger Anurie trägt hierzu auch noch die Hyperkaliämie bei, da die neuromuskuläre Erregbarkeit durch die einwertigen Alkalionen vor allem durch Kalium und weniger durch Natrium erhöht wird, während die zweiwertigen Calcium- und Magnesiumionen sie verringern. Nachdem Alkalose die Konzentration des ionisierten Calciums senkt, kann eine plötzliche Zunahme des Serum pH durch Infusion von Natriumbicarbonat (bei einem Versuch die Acidose des Serum pH durch Infusion von Natriumbicarbonat) die hypocalcämische Tetanie auslösen (109).

Während des akuten Nierenversagens ist die Stoffwechselacidose die vorherrschende Störung der Körperflüssigkeit. Durch die akute Oligurie kommt es zur Anhäufung von Sulfat, anorganischem Phosphat und fixen organischen Säuren aus dem Zellstoffwechsel, die alle zu einer Verdrängung von Bicarbonat führen. Es kommt zu einer Abnahme des gesamten Plasma CO_2 und damit der Plasmakonzentration von Bicarbonat und einer Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration. Die nicht näher charakterisierten Anionen, welche die Ursache der Acidose darstellen (die sogenannte R-Fraktion), können als der Unterschied zwischen der Konzentration der Kationen Natrium und Kalium und der Anionen Bicarbonat und Chlorid berechnet werden:

$$R = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + 8 \text{ (für } \text{Ca}^{++} \text{ und } \text{Mg}^{++}) - \text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$$

Alle Patienten mit akutem Nierenversagen verlieren in der oligurischen oder in der polyurischen Phase Gewicht, da die Versorgung des Patienten mit einer ausreichenden Calorienmenge im allgemeinen nicht gelingt. Dieser Gewichtsverlust ist die Folge der Verbrennung von körpereigenem Fett und Gewebseweiß und führt zu der Bildung von endogenem Wasser (Oxydationswasser) während gleichzeitig durch die Einschmelzung von Gewebe das Gesamtvolumen der Körperflüssigkeit abnehmen mußte (109). (Nach Erschöpfung der Kohlenhydratlager deckt ein hungriger Mensch den täglichen Calorienbedarf durch Abbau von 80 g Gewebsprotein und 200 g Fett. 1.07 cm^3 Wasser entstehen durch die Verbrennung von 1 g Fett und 0.41 cm^3 durch die Verbrennung von 1 g Eiweiß.) Bezüglich der Therapie bedeutet das, daß das endogene Wasser ein Viertel bis ein Drittel des gesamten

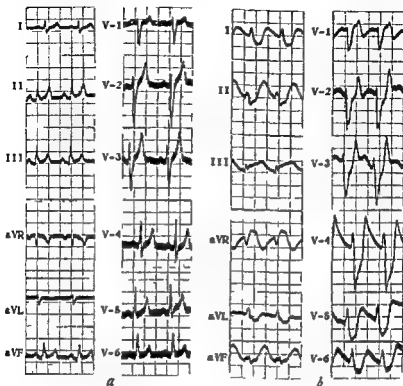


Abb 229 Typisches Elektrocardiogramm von Patienten mit (a) leichter (b) schwerer Hyperkaliämie

verschwinden es kommt zu groben Störungen der intraventriculären Erregungsausbreitung mit deutlicher Verlängerung des QRS und zum Herzstillstand mit wellenartigen Potentialschwankungen niedriger Spannung MERRILL (111) hat gezeigt daß intraauriculärer Block (verlängerte oder flache P Welle) Vorhofflimmern oder stillstand auriculoventriculärer Block und intraventriculärer Block mit verlängerter QRS Komplex als Ausdruck einer diffusen Störung der intraventriculären Reizausbreitung oder eines Schenkelblockes vorkommen können Im Anschluß daran kann es zum Stillstand der Ventrikel kommen Ektopische Rhythmen ventriculäre Extrasystolen und ventriculäre Tachycardie können auftreten Wegen dieser verschiedenen Möglichkeiten kann der Tod sowohl durch Stillstand der Ventrikel als auch durch Kammerflimmern herbeigeführt werden Es ist wichtig daß die Acidose der Körperflüssigkeit oft hohe spitze T Wellen hervorruft die den T Wellen der Kaliumvergiftung ähneln während im Gegensatz dazu die Alkalose in der Regel mit einer Abflachung der T Welle verbunden ist (79)

Klinische Zeichen wie allgemeine Schwäche, Lustlosigkeit und Kollapszustände mit einer Abnahme des Blutdruckes sind nicht spezifisch Parästhesien und schlaffe Lähmungen sind beobachtet worden In den meisten Fällen bestimmt jedoch die Grundkrankheit das klinische Bild

Nierenversagen

Störungen des normalen Kaliumgradienten zwischen intracellulärer und extracellulärer Flüssigkeit. Ausgedehnte Gewebeschäden, die Anhäufung von nekrotischem Gewebe sowie Hämolyse mit Freisetzung von intracellulärem Kalium in den extracellulären Raum, aus dem es nicht ausgeschieden werden kann, können zu einer Erhöhung der Serumkonzentration des Kaliums auf toxische Werte führen. Nach Erschöpfung der Kohlenhydratlager wird der Calorienbedarf des Körpers teilweise durch den Abbau von Gewebsproteinen gedeckt, wodurch weitere Mengen Kalium in die extracelluläre Phase entlassen werden. Hyponatriämie und Acidose verstärken die toxische Wirkung der Hyperkaliämie (MERRILL LEVINE, SOMERVILLE SMITH (111)). Die Symptome der Hyperkaliämie sind Störungen der neuromuskulären Funktion einschließlich des Reizleitungssystems des Herzens. Elektrokardiographische Veränderungen und Arrhythmien sind bei der Kaliumvergiftung häufig. Obwohl das Elektrokardiogramm als Ausdruck der Kaliumvergiftung angesehen werden kann, ist eine genaue Korrelation zwischen der Kaliumkonzentration im Serum und den elektrokardiographischen Veränderungen nicht nachzuweisen.

Die Abnahme in der Bildung von Primärfiltrat führt zu einem Anstieg der Serumphosphate. Die erhöhte Phosphatkonzentration verringert sowohl das Gesamtcalcium als auch dessen ionisierte Fraktion, doch ist die Rolle der Hypocalcämie bei der Ausbildung der Symptome der Urämie überschätzt worden. Tetanie auf Grund von Hypocalcämie ist eine Verringerung des ionisierten Calciums, ist jedoch nicht selten. In Fällen völliger Anurie trägt hierzu auch noch die Hyperkaliämie bei, da die neuromuskuläre Erregbarkeit durch die einwertigen Alkalionen, vor allem durch Kalium und weniger durch Natrium, erhöht wird, während die zweiwertigen Calcium- und Magnesiumionen sie verringern. Nachdem Alkalose die Konzentration des ionisierten Calciums senkt, kann eine plötzliche Zunahme des Serum pH durch Infusion von Natriumbicarbonatlosung (bei einem Versuch die Acidose des Nierenversagens zu korrigieren) die hypocalcämische Tetanie auslösen (109).

Während des akuten Nierenversagens ist die Stoffwechselacidose die vorherrschende Störung der Körperflüssigkeit. Durch die akute Oligurie kommt es zur Anhäufung von Sulfat, anorganischem Phosphat und fixen organischen Säuren aus dem Stoffwechsel, die alle zu einer Verdrängung von Bicarbonat führen. Es kommt zu einer Abnahme des gesamten Plasma CO_2 und damit der Plasmakonzentration von Bicarbonat und einer Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration. Die nicht näher charakterisierten Anionen, welche die Ursache der Acidose darstellen (die sogenannte R-Fraktion), können als der Unterschied zwischen der Konzentration der Kationen Natrium und Kalium und der Anionen Bicarbonat und Chlorid berechnet werden:

$$R = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{S} \text{ (für } \text{Ca}^{++} \text{ und } \text{Mg}^{++}) - \text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$$

Alle Patienten mit akutem Nierenversagen verlieren in der oligurischen oder in der polyurischen Phase Gewicht, da die Versorgung des Patienten mit einer ausreichenden Calorienmenge im allgemeinen nicht gelingt. Dieser Gewichtsverlust ist die Folge der Verbrennung von körpereigenem Fett und Gewebseweiß und führt zu der Bildung von endogenem Wasser (Oxydationswasser) während gleichzeitig durch die Einschmelzung von Gewebe das Gesamtvolumen der Körperflüssigkeit abnehmen mußte (109). Nach Erschöpfung der Kohlenhydratlager deckt ein hungriger Mensch den täglichen Calorienbedarf durch Abbau von 80 g Gewebsprotein und 200 g Fett (1,07 cm³ Wasser entsteht durch die Verbrennung von 1 g Fett und 0,41 cm³ durch die Verbrennung von 1 g Eiweiß). Bezüglich der Therapie bedeutet das, daß das endogene Wasser ein Viertel bis ein Drittel des gesamten

Tabelle 12. Lösungen zur Behandlung von Störungen des Elektrolythaushaltes

Art der Lösung	g 100 cm ³	Na	K	Ca	Cl	PO ₄	Puffer	Cal	Zweck
		mval/l							
I Lösungen die nur Wasser zuführen									
a) 5% Glucose	20							200	Wasserzufuhr
b) 10% Glucose	100							400	
c) 20% Glucose	200							800	
II Lösungen die Wasser zuführen hypoton bezüglich der Elektrolyte									
a) Hypotone Kochsalzlosung in 5% Glucose	NaCl 0,4 Glucose				3			100	Wasserzufuhr
b) Gemischte hypotone Salzlosung in 5% Glucose	KCl 0,0 K ₂ PO ₄ 0,0 NaCl 0,0 Na Lactat 0,1 Glucose 0,1	1	1		2	3	20	215	Wasserzufuhr Alkalisierung
III Isotone Lösungen									
a) Isotone Kochsalzlosung	NaCl 0,4	1			1,5				Alkalisierung
b) 0,16 mol Lactat	Na Lactat 1,6	1					160	48	
c) Ersatz der Magendarmsekrete									
1 Magen	H ₂ Cl 0 NaCl 0 KCl 1,3		1	0	150				Ansauerung
2 Darm	NaCl 1 KCl 1 Na Lactat 1	1	1	1	100		50	36	Alkalisierung
d) Darrowische Lösung	KCl 0 NaCl 0,1 Na Lactat 1,1	1	3		10		53	38	Alkalisierung
e) kaliumreiche natriumarme Lösung	KCl 1,0 NaCl 4 K ₂ HPO ₄ 1,2 K ₂ H ₂ PO ₄ 0		2		112	42			Ansauerung
f) Spraguesche Lösung	NaCl 0,17 650 m ³ NaHCO ₃ 0 50 m ³ Wasser 300 m ³	1			97		41,6		Alkalisierung
IV Hypertone Lösungen									
a) NaCl 3%	30	650			650				
b) NaCl 5%	50	850			850				

ters in eine der großen zentralen Venen und Anwendung einer 50% Glucoselösung sind vorgeschlagen worden

Die Kaliumvergiftung, die gefährlichste Komplikation des akuten Nierenversagens kann durch die Infusion einer 10% Glucoselösung mit Altinsulin oder durch die wiederholte Injektion von 50 cm³ einer 50% Glucoselösung mit 20 Einheiten kristallinem Insulin günstig beeinflusst werden. Die Wirkung ist zwar kurz, aber sie kann ausreichen, um den Patienten entweder für die extracorporale Dialyse vorzubereiten oder die Zeit, bis zugeführte Kationenaustauscher wirksam werden zu überbrücken.

Die künstliche Niere mit ihren praktischen und wirksamen Einrichtungen für die Entfernung diffusibler Substanzen aus dem Körper war zuerst von KOLFF (90) vorgeschlagen worden. Seitdem wurde sie technisch sehr verbessert, und ihre therapeutische Anwendung ist so genau erprobt, daß man die Hämodialyse als äußerst wertvollen Beitrag für die Behandlung von Patienten mit akutem Nierenversagen ansehen kann (110). Die Lösungen, gegen die man dialysiert, entsprechen in ihrer Zusammensetzung und ihrem pH der interstitiellen Flüssigkeit. Deshalb diffundieren gelöste Substanzen, die in abnorm hohen Konzentrationen im Blut vorkommen in die Dialysierflüssigkeit. Bei Uramie mit Hyperkalämie wird Kalium aus der Dialysierflüssigkeit weggelassen, um den Konzentrationsgradienten dafür zu erhöhen. Man kann also die Zusammensetzung dieser Flüssigkeit — entsprechend den Anforderungen der Elektrolytverhältnisse beim Patienten zum Zeitpunkt der Dialyse — variieren. Abbildung 230 zeigt deutlich die günstige Wirkung der Dialyse auf die Elektrolytzusammensetzung des Serums eines Patienten mit postoperativem Nierenversagen (22).

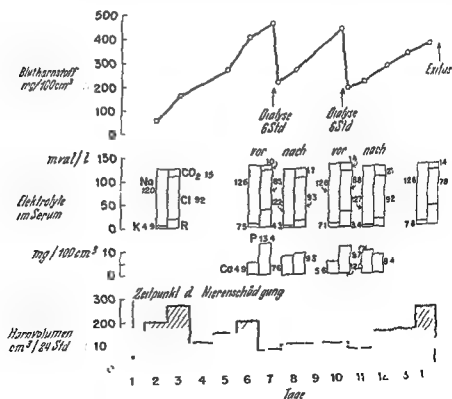


Abb 230 Schema des klinischen Verlaufes bei einem Patienten mit akutem Nierenversagen und der Wirkung zweimaliger Anwendung der extracorporalen Dialyse

In dieser regulierenden Funktion nehmen sowohl die Glomeruli als auch die Tubuli teil. Die funktionelle Einheit ist das Nephron, das aus dem vasculären Glomerulus und dem Tubulus mit epithelialen Zellen verschiedener Art besteht. Das Blut, das durch den Glomerulus fließt, verliert ein im wesentlichen eiweißreiches Plasmafiltrat. Bei seinem Lauf durch den Tubulus wird dieses Filtrat durch die Funktionen des Tubulusepithels, nämlich Rückresorption, Ausscheidung, Synthese und Entgiftung weitgehend verändert. Das Endprodukt ist der Harn, der bezüglich der verschiedenen gelösten Substanzen hyperton oder hypoton sein kann.

Für die normale Nierenfunktion und die wirkungsvolle Ausscheidung endogener und exogener Abfallprodukte müssen bestimmte physiologische Voraussetzungen erfüllt werden. Das große Blutvolumen, ungefähr ein Viertel des Minutenvolumens oder $1200 \text{ cm}^3/\text{min}$, das durch die Nieren fließt, bestimmt zusammen mit der Oberfläche des Filters (Oberfläche der Glomeruluscapillaren) das Volumen des Glomerulusfiltrates. Der für die Filtration notwendige Druck ist die Resultante aus dem Blutdruck in den Glomeruluscapillaren und den ihm entgegenwirkenden Kräften des kolloidosmotischen Druckes des Plasmas und der Spannung in der Bowmannschen Kapsel. Man kann annehmen, daß der mittlere Druck in der Glomeruluscapillare 50–70% des mittleren arteriellen Blutdruckes beträgt. Unter normalen Bedingungen werden 125 cm^3 Glomerulusfiltrat pro Minute gebildet, während in der gleichen Zeit ungefähr 1–2 cm^3 Harn in die Blase gelangen. Störungen in der Nierenfunktion können so auch durch extrarenale Faktoren zustande kommen, ohne daß die Niere irgendwelche morphologischen Veränderungen aufweist. Möglicherweise führen sie mit der Zeit zu einer Schädigung der Niere, wenn sie nicht behoben werden. In der Regel ist mehr als ein Mechanismus an der Entstehung einer Störung der Harnbildung beteiligt.

Pathogenese des Nierenversagens

Das Nierenversagen ist durch Oligurie oder Anurie gekennzeichnet. Es kann durch prärenale Faktoren z. B. durch ein Kreislaufversagen, durch primäre Krankheiten des Nephrons oder durch postrenale Obstruktion der Harnwege entstehen.

Bei der prerenalen Azotämie oder dem Kreislaufversagen ist die Bildung von Glomerulusfiltrat infolge einer Verringerung der Durchblutung der Niere oder des Blutdruckes im Glomerulus eingeschränkt. Als Ursache dafür kommen alle Krankheiten mit deutlicher Senkung des Blutdruckes, Dehydratation oder Hämokonzentration, Herzversagen, Blutungen und die verschiedenen Umstände, die zu Schock führen, in Frage. Oligurie, welche die schwere Dehydratation begleitet, ist zunächst die physiologische Reaktion, wenn Wasser und Elektrolyte durch schwere Diarrhoe, fortgesetztes Erbrechen, starkes Schwitzen oder eine Kombination dieser Faktoren verlorengehen und weder Wasser noch Elektrolyte zugeführt werden können, um diese Verluste zu ersetzen. Es werden sehr kleine Mengen eines Harns von hohem spezifischem Gewicht durch die normalen Nieren ausgeschieden, bis wieder Flüssigkeiten zur Verfügung stehen. Wird die schwere Dehydratation nicht erkannt und behandelt, so entstehen abnorme Stoffwechselsituationen und eine schwere Schädigung lebenswichtiger Organe, darunter der Nieren selbst. Bleibt der Blutdruck lange niedrig, nehmen die Bildung des Glomerulusfiltrates und die Durchblutung der Nieren ab. Die Abnahme des Glomerulusfiltrates ist gelegentlich stärker als der Abfall des Blutdruckes und kann nur durch eine zusätzliche aktive renale Vasokonstriktion erklärt werden, deren Ziel wahrscheinlich die Aufrechterhaltung des übrigen Kreislaufes ist. Dies geht je nach auf Kosten der Nierenfunktion, denn Oligurie und

führt nicht selten zu Nierensteinen und Nephrocalcinose. Das Parathormon mobilisiert Calcium aus dem Knochen. Dieses Kation ist dann im Blut vermehrt und wird zusammen mit Phosphat im Harn ausgeschieden. Eine lokalisierte Entkalkung des Knochens (Ostitis fibrosa cystica) wird im Röntgenbild häufig beobachtet.

Die *renale tubuläre Acidose* (S. 897) ist gekennzeichnet durch Tubulusinsuffizienz ohne Glomerulusinsuffizienz (1). Obwohl eine gewisse Verringerung in der Bildung von Primärharn oft beobachtet wird, ist die grundsätzliche Schädigung tubulär. Sie äußert sich in einer Schädigung des Rückresorptionsmechanismus für Bicarbonat und in einer Ansäuerung des Harns infolge der Unfähigkeit, Wasserstoff- und Ammoniumionen auszuscheiden. Auf die abnorme Bicarbonatausscheidung folgt eine Verringerung der Konservierung von Natrium, Kalium und Calcium sowie eine Stoff-

mus angesehen (ALBRIGHT und Mitarb. cit. (1)), dessen Ursache die Hypocalcämie sein dürfte. Die Behandlung besteht hauptsächlich in der Korrektur der pathologischen Zusammensetzung der Körperflüssigkeit und in der Verhütung weiterer Kationenverluste. Ähnlich den eben beschriebenen Elektrolytstörungen und deshalb oft mit ihnen im Zusammenhang besprochen ist das zuerst von FANCOYI (66) beschriebene Syndrom (S. 897): Aminoacidurie, Glucosurie, Hyperphosphaturie, Osteomalacie. Sie herrschen das Bild und werden als Folge abnormer tubulärer Rückresorptionsmechanismen angesehen.

Elektrolytstörungen bei der diabetischen Acidose

Wenn auch die Pathogenese des Diabetes mellitus noch ziemlich unklar ist, so sind doch gewisse Teile seiner pathologischen Physiologie bereits genügend untersucht, um die Grundlagen einer zweckmäßigen Behandlung der Krankheit und ihrer Komplikationen zu bilden.

In dem Grad, in dem die Kohlenhydratverwertung abnimmt und der Fettstoffwechsel zur Aufrechterhaltung des Energiebedarfs zunimmt, nehmen auch die

werden ein Teil muß jedoch durch fixe Kationen neutralisiert werden. Durch den Wasserverlust, der mit der Ausscheidung großer Mengen von Kationen einhergeht, wird die Acidose verstärkt. Die Ausscheidung von Ketonkörpern, Glucose und an Ionen von Metaboliten führt zu einer zunehmenden Belastung der Nieren mit gelösten

an der hohen Glucosekonzentration wird festgestellt. Dies unterscheidet sie

des Normalen betragen. Die osmotische Wirkung der Hyperglykämie zu einer Verschiebung von Wasser und intracellulären Elektrolyten in den extracellulären Raum, so daß das Plasma zu einem hypertonischen Medium wird. Der Zeitpunkt noch nicht

Infolge der fehlerhaften Tubulusfunktion werden große Mengen Wasser und Elektrolyte verloren. Die Werte für Blutharnstoff bleiben hoch und nehmen manchmal während der frühen diuretischen Phase sogar zu. Die Abnahme der großen Harnausscheidung zusammen mit einem Abfall des Blutharnstoffes und eine Normalisierung der anderen biochemischen Zeichen weisen darauf hin, daß auch das Tubulusepithel seine Funktion wieder aufgenommen hat. Eine völlige Normalisierung kann je nach sehr lange Zeit in Anspruch nehmen.

Bei der Glomerulonephritis verursachen entzündliche Veränderungen innerhalb der Glomeruli, infolge einer Infektion mit hämolytischen Streptokokken der Gruppe A, eine Verringerung der Oberfläche des Nierenfilters und damit der Höhe der Filtrationsrate. Die Abnahme der Filtration kann verstärkt werden durch eine Filohung des interstitiellen Druckes mit entsprechender Verringerung der Nierendurchblutung. Die Störung der Glomerulusfunktion wird durch abnorm niedrige Werte für die Inulin- oder Harnstoffclearance in nahezu allen Fällen wiedergegeben. Zum Teil kommt die Störung der Nierenfunktion auch daher, daß durch die Verlangsamung der Filtration die Kontraktionszeit eines kleinen Filtratvolumens mit der rückresorptiv wirksamen Oberfläche der Tubuli verlängert ist und dadurch eine vermehrte Rückresorption der Komponenten des Filtrats möglich wird.

Das Harnvolumen ist klein wegen des Zusammentreffens einer erniedrigten Filtrationsrate mit einer normalen Rückresorption durch die funktionierenden Tubuli, aber auch wegen der prärenalen Wasserretention durch Ödembildung und wegen des Wasserverlustes durch Erbrechen, Mattigkeit, Anorexie, Kopfschmerz und Gewichtszunahme. Außerdem Hämaturie, Hypertonie und manchmal Kreislaufversagen werden häufig neben der Oligurie beobachtet. Obwohl von Fall zu Fall große Variationen möglich sind, sind die grundsätzlichen Eigenschaften dieser Störungen ziemlich klar herausgearbeitet.

Pathologische Physiologie des Nierenversagens

Bei schwerer Oligurie während des akuten Nierenversagens auf Grund der verschiedenen Formen der Tubulusnekrose oder der akuten Glomerulonephritis kann es zu Hyponatriämie kommen. Einer der Gründe dafür kann ein Natriumverlust auf extrarenalen Wegen, d. h. ein echter Natriummangel mit Verringerung des gesamten austauschbaren Natriums im Körper sein. Erbrechen, starkes Schwitzen, gastrointestinale Drainage oder Diarrhoe können dafür verantwortlich sein. In diesen Fällen muß Natrium in ausreichenden Mengen ersetzt werden. Eine zweite Ursache kann die Wasseraufnahme über die Bedürfnisse der extrarenalen Ausscheidung sein, die durch Nichtberücksichtigung der endogenen Wasserbildung durch Oxydation bei der Berechnung des Wasserbedarfes entsteht. In diesen Fällen besteht die Therapie nicht in der Kochsalzinfusion, sondern in der Flüssigkeitsbeschränkung. Die Zufuhr natriumhaltiger Lösungen bei Patienten mit einer renalen Störung der Natriumausscheidung kann zu einer Ausdehnung der extracellulären Flüssigkeit und zum tödlichen Lungenödem führen. Zum dritten kann die Ursache der Hyponatriämie eine Störung der Energiebildung für die Aufrechterhaltung des normalen Natrium-Kaliumgradienten an der Zellmembran sein, wie sie bei jedem schwer oder chronisch kranken Patienten vorkommen kann. Dies kann zu anomaler Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten unabhängig von der äußeren Bilanz führen.

Hämatokrit in den ersten Stunden der Behandlung um 5–10% (80) abfallen. Selbst ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr ist aber nicht immer in der Lage den Kreislaufkollaps zu verhindern oder zu beheben und dann werden Bluttransfusionen notwendig. Einige Kliniker empfehlen Bluttransfusion als erste Maßnahme bei der diabetischen Acidose mit gleichzeitigem Schock (140).

Bei Überlegungen über den Wasser- und Elektrolytersatz muß der Gesamtelektrolytgehalt des Körpers und nicht nur der einzelner Abteilungen bedacht werden. Der Flüssigkeitersatz ist äußerst wichtig. Beim Erwachsenen gebe man 2–4 l mit einer Geschwindigkeit von 500 cm³/Std. innerhalb der ersten sechs bis zwölf Stunden. Dabei ziehen SPRAGUE und POWER (155) der gewöhnlichen isotonischen Kochsalzlosung eine Lösung aus 650 cm³ isotonischer Kochsalzlosung, 50 cm³ 44,5 mmol Natriumbicarbonatlosung und 300 cm³ destilliertem Wasser (Endkonzentrationen 142 mval Natrium, 97,5 mval Chlorid und 44,5 mval Bicarbonat pro Liter) vor. Obwohl die isotonische Kochsalzlosung noch viel angewandt wird, ist sie vor allem in Fällen bei denen bereits vor der Behandlung eine Hyperchlorämie bestand, kontraindiziert. Die 0,9% Kochsalzlosung enthält nicht nur 154 mval/l Natrium, sondern auch 154 mval/l Chlorid und ist deshalb in keiner Weise physiologisch. Wenn man durch ihre Zufuhr die Entwicklung einer Hyperchlorämie begünstigt, so verzögert man die Behebung der Acidose, da natürlich auch das Chloridion das Serumbicarbonat verdrängt. Die Acidose, die zunächst die Folge einer Ketosäurenanhäufung war, wird durch die so genannte Chloridacidose ersetzt. Während der Acidose ist wahrscheinlich die Wirksamkeit des Insulins verringert, wenn auch nicht sicher ist, ob hohe Chloridspiegel die Behandlung der diabetischen Acidose wesentlich stören (DANOWSKI, WINKLER und PETERS (44)). Die Acidose kann natürlich auch durch die Zufuhr von Natrium in der Form von Natriumlactat oder Natriumbicarbonat behandelt werden, doch kann die extracelluläre Flüssigkeit dabei auch zu viel Natrium aufnehmen. Das überschüssige Natrium dringt dann in die kaliumarme Zelle ein und verstärkt die durch den Kaliummangel hervorgerufene Störung der Zellfunktion.

Selbst bei Patienten mit schwerem Kaliummangel kann vor Beginn der Behandlung eine Hyperkalämie bestehen. Erst nach mehreren Stunden der Behandlung treten die Erscheinungen des Kaliummangels auf. Zu diesem Zeitpunkt kann die Kaliumkonzentration in der extracellulären Flüssigkeit sehr stark abgesunken sein, manchmal auf weniger als 2 mval/l. Diese Hypokalämie hat verschiedene Ursachen. Die Zufuhr kaliumfreier Flüssigkeit führt zu einer Ausdehnung des extracellulären Flüssigkeitsvolumens. Gleichzeitig nehmen die Zellen im Verlauf der Wiederherstellung ihrer Glykogenvorräte große Mengen des Kations auf, und nicht unbeträchtliche Kaliummengen können nach Wiederherstellung der Nierenfunktion auch im Harn verlorengehen. Ob der Kaliummangel Symptome hervorruft, hängt wie beim Kaliumstoffwechsel besprochen wahrscheinlich vom Vorliegen einer Acidose ab. Kaliumersatz sollte in der Regel etwa vier Stunden nach Therapiebeginn eingeleitet werden, vorausgesetzt, daß die Ausscheidung von Harn befriedigend und der Serumkaliumspiegel nicht erhöht ist. Dieser Zeitpunkt entspricht in der Regel dem Zeitpunkt des Blutzuckerabfalles. Nachdem mit dem Kaliummangel auch ein Phosphatmangel einhergeht, kann man gleichzeitig beide Substanzen zuführen. Eine wäßrige Lösung von 2 g Dikaliummonohydrogenphosphat und 0,4 g Monokaliumdihydrogenphosphat liefert 25,9 mval Kalium und 14,4 mmol Phosphat und kann der Flüssigkeit, die gerade infundiert wird, zugesetzt werden, die Infusionsgeschwindigkeit muß dann von der Kaliumzufuhr abhängig gemacht werden.

insensiblen Wasserverlustes ausmacht und daß die Nichtberücksichtigung dieser Tatsache beim Flüssigkeitsersatz zu Überhydratation und Zunahme des Körperwassers — meist mit Ödemen und Hyponatriämie — führt. Man muß sich darüber klar sein, daß die Körperflüssigkeit im oligurischen und anurischen Patienten ein im wesentlichen geschlossenes System darstellt, in dem der oxydative Abbau von Gewebe und die exogenen Einflüsse der Therapie die Flüssigkeitszusammensetzung bestimmen.

Bei der Behandlung eines Patienten in der oligurischen oder anurischen Phase ist der erste wichtige Punkt die Feststellung der Ursache der Oligurie. Die Anamnese, zusammen mit Bestimmungen der Serumelektrolytwerte, des Eiweißgehaltes, des Hämatokrites und des spezifischen Gewichtes des Harns, geben wertvolle Anhaltspunkte dafür, ob eine schwere Dehydratation als Ursache in Frage kommt. Ist dies der Fall, so beginnt die Harnbildung kurz nach der Normalisierung der Flüssigkeits- und Elektrolytverhältnisse. Oligurie nach einer Blutung mit darauffolgendem Schock kann auf Bluttransfusionen sehr gut ansprechen, wenn es noch nicht zur Nierenabschädigung gekommen ist. Bleibt die Oligurie trotz ausreichender Therapie bestehen, so ist eine Schädigung der Niere anzunehmen, und die weitere Therapie muß darauf gerichtet sein, die Körperflüssigkeiten und ihre Elektrolytzusammensetzung so normal wie möglich zu erhalten, weil der Körper selbst der Funktion seines wirksamsten Ausscheidungs- und Regulationsorganes beraubt ist. Die Flüssigkeitsaufnahme muß genau auf den Flüssigkeitsverlust im Harn und auf den insensiblen Wasserverlust eingestellt werden, weil diese Patienten gegen Überlastung mit Wasser sehr empfindlich sind. Die entsprechenden Überlegungen wurden bereits abgehandelt. Tägliches Wiegen ist wichtig; ein geringer Gewichtsverlust durch den Abbau der Körpersubstanz ist zulässig. Ödeme der Lunge oder der Peripherie auf Grund von vorausge-

wird, kann durch die Zufuhr kleiner Mengen von 0,16 molarer Natriumlactat- oder Natriumbicarbonatlösung behandelt werden, aber wahrscheinlich ist es zweckmäßiger, diese Therapie für Fälle zu reservieren, in denen die Anämie zu schweren Symptomen führt. Wenn ein Natriumsalz zugeführt wird, dann darf die Menge nicht größer sein, als bei der allgemeinen Flüssigkeitszufuhr entspricht. Versuche zur Normalisierung des Bicarbonatspiegels sollten nicht unternommen werden.

Wie bereits erwähnt, ist die Zufuhr einer hinreichenden Calorienmenge bei Patienten mit Nierenversagen nicht immer erfolgreich, so daß der Abbau von Körpergewebe nicht vermieden werden kann. Einige Untersucher bezweifeln, daß durch eine kohlenhydrat- und fettreiche Kost Gutes erreicht wird (163), während andere sehr für solche Kostformen eintreten (20). Jedenfalls verdient eine solche Kost einen Versuch, weil durch sie der Patient mit einer Calorienmenge versorgt wird, die groß genug ist, um seinen Eiweißabbau auf ein Minimum zu reduzieren. Zweckmäßig ist eine Emulsion von 100 ml Erdnußöl und 400 g Glucose in einem Liter Wasser, die ursprünglich von BULL und seinen Mitarbeitern (20) angegeben worden ist. Sie kann durch einen dünnen Schlauch in den Magen eingebracht werden, wenn Coma oder Anorexie die orale Zufuhr verbieten. Wenn Kontraindikationen gegen die Zufuhr dieser Emulsion bestehen, dann kann der Calorienbedarf durch die intravenöse Injektion einer 20% Glucoselösung gedeckt werden, solange der Gesamtbedarf an Flüssigkeit nicht überschritten wird und Venen zur Verfügung stehen. Einlegung eines Herzkathe-

sollen Die Vertreter der Hypothese vom Rückwärtsversagen, die auf STARLING zu rückgeht, sind der Ansicht, daß das Ansteigen des Venendruckes hinter der versagen den Herzpumpe die primäre Ursache der Transsudation darstellt. Die renale Retention von Wasser und Natrium wird als Reaktion auf diese Flüssigkeitstransudation angesehen. Die Vertreter der Hypothese des Vorwärtsversagens halten die Verringerung der Auswurfleistung für das wichtigste Ereignis. Sie nehmen an, daß die verringerte Auswurfleistung nicht in der Lage ist, die Bedürfnisse des Stoffwechsels der peripheren Gewebe zu decken, so daß es zu einer Neuverteilung der Durchblutung kommt, bei der die Nierendurchblutung besonders stark abnimmt. MERRILL (108) konnte zeigen, daß die Reduktion der Auswurfleistung des Herzens auf die Hälfte, zu einer Reduktion der Nierendurchblutung auf ein Fünftel des Ausgangswertes führt. Es wird angenommen, daß es infolgedessen zu einer relativ vermehrten Rückresorption von Natrium und Wasser in der Niere kommt. Unabhängig davon, ob die Hypothese vom Vorwärts oder Rückwärtsversagen angenommen wird, hängt die Bildung und die Aufrechterhaltung von Ödem, das den extracellulären Flüssigkeitsraum erweitert, von der Retention von Natrium und Wasser durch die Nieren ab.

STEAD WARRER und BRANOV (158) führten Untersuchungen an Patienten während der Erholung vom Herzversagen durch. Bei zwei Patienten mit Kompensation wurde eine Salzzugabe zur Kost gegeben. Gewichtszunahme, Zunahme des Plasmatolumens und Ödembildung kamen zustande, ehe der Venendruck nachweisbar anstieg. MERRILL (108) nimmt an, daß die renale Salz- und Wasserretention das Ergebnis eines verringerten renalen Plasmaflusses und einer dadurch verringerten Bildung von Glomerulusfiltrat ist. Er glaubt, daß die lineare Beziehung zwischen der gesamten Menge Natrium im Primärfiltrat und der im Harn ausgeschiedenen Menge dafür verantwortlich ist, daß bei verringerter Bildung von Primärfiltrat weniger Natrium im Harn ausgeschieden wird. Diese Erklärung scheint heute nicht mehr stichhaltig, nachdem gezeigt werden konnte, daß bei zunehmender Ödembildung die Bildung des Glomerulusfiltrates trotzdem normal sein kann. BACON und Mitarbeiter (8) erzeugten beim Hund eine Insuffizienz der Pulmonalklappen und obwohl kein Herzversagen — d. h. weder Ödem noch Ascites — beobachtet werden konnte, ließ sich eine geringe, aber eindeutige Veränderung der Natriumausscheidung nachweisen. Das Vorliegen einer Tricuspidalinsuffizienz verringerte die Gesamtnatriumausscheidung innerhalb einer Stunde um 25% und innerhalb acht Stunden um 60%. Obwohl zu diesem Zeitpunkt weder Ödeme noch Ascites nachgewiesen werden konnten, war der Gesamtgehalt des Körpers an austauschbarem Natrium, nachgewiesen durch die Isotopenverdünnungsmethode, deutlich erhöht. Keiner dieser Hunde zeigte eine Abnahme der Bildung von Glomerulusfiltrat. Es schien also als ob die vermehrte tubuläre Rückresorption von Natrium die erste meßbare Veränderung bei der Ödementwicklung sei. Um deutlichere Ergebnisse über die Zunahme der tubulären Rückresorption zu erhalten, wurde eine hypertone Kochsalzlösung in eine Nierenarterie injiziert. Der getrennt gesammelte Harn zeigte vermehrte Natriumausscheidung auf der Seite der Injektion (9). Jedoch nicht, wenn ein deutliches Herzversagen vorlag, obwohl die Bildung des Glomerulusfiltrates normal war. Aus diesen Untersuchungen wurde der Schluß gezogen, daß eine Verringerung der renalen Kochsalzausscheidung der Abnahme der Nierendurchblutung parallel geht und von einer Abnahme der Filtrationsrate begleitet sein kann, aber nicht muß.

Wie bereits erwähnt, kann ein Herz mit verminderter Reserve einen vermehrten Blutbedarf der peripheren Gewebe nicht immer durch eine zureichende Erhöhung des Herzzeitvolumens decken. Blut wird von den Nieren weggezogen und es kommt zu

Die intravenöse Calciuminjektion ist zwar in der Lage, den cardiotoxischen Effekt des Kaliums vorübergehend zu verringern, aber ihre Wirkung ist zu kurz. Die Wirkung hypertoner Kochsalzlösungen ist ebenfalls kurz und weist darüber hinaus auch noch die Gefahr einer Zunahme der extracellulären Flüssigkeit auf. Die Entfernung von Kalium durch die Anwendung von Kationenaustauschern ist zwar manchmal technisch schwierig, aber wirksam. Carboxylkationenaustauscher in der Wasserstoff- oder Natriumform als hohe Einläufe können den extracellulären Kaliumspiegel wirksam senken (62). Der Einlauf soll 25–40 g des Austauschers in 400 cm³ Leitungswasser enthalten und muß so hoch wie möglich in das Colon hinaufgepumpt werden. Er ist zwei bis dreimal täglich zu wiederholen. Nachdem die mit Wasserstoff und Ammoniak beladenen Formen des Austauschers dazu verwendet werden können, die Ausscheidung von Natrium und Kalium im Stuhl zu erhöhen, werden die freigesetzten Wasserstoff- und Ammoniumionen resorbiert und vermehren dadurch die bereits bestehende Stoffwechselacidose. Dies verleiht manchmal die Anwendung von Kationenaustauschern.

Während der polyurischen Phase werden von den Nieren große Mengen Wasser und Elektrolyte ausgeschieden, die zu ernstem Wasser- und Salzverlust führen können. Dies kann zum Teil durch das Unvermögen des proximalen Tubulus, Elektrolyte entsprechend dem Bedarf des Organismus rückzuresorbieren, erklärt werden. Andere Untersucher nehmen an, daß die polyurische Phase eine relative osmotische Diurese darstellt, die durch die vermehrte Harnstoffausscheidung zustande kommt (109, 174, 133). Die vermehrte Natrium- und Chloridausscheidung hält gewöhnlich nur kurze Zeit an; eine langdauernde negative Natriumbilanz ist der Ausdruck des Verlustes von Ödemflüssigkeit, die sich entweder vor oder während der oligurischen Phase angesammelt hat. Wasser, das im Überschuß über Natrium ausgeschieden wird, führt in einigen Fällen zu Hyponatriämie (Natriumkonzentration im Plasma bis zu 164 mval/l) (54, 102). Um die Flüssigkeitsverluste auszugleichen, müssen Kochsalzlösungen oder Lösungen mit mehreren Elektrolyten zugeführt werden, doch darf diese Zufuhr nicht nur auf Grund der Messung des Verlustes im Harn geschehen, sondern muß durch weitere klinische Untersuchungen überwacht werden. Wenn die entsprechende Ersatztherapie vernachlässigt wird, kann es zur Dehydratation mit ihren Folgen kommen. Hypokaliämie wird gelegentlich bei Patienten in der Erholungsphase beobachtet. Sie ist nur selten die Folge eines Kaliumverlustes durch die Niere auf Grund einer fortbestehenden Tubulusinsuffizienz, bei der sie in dem Maße, in dem Kalium verloren wird, durch Kaliumersatz zu behandeln ist. In den meisten Fällen ist die Hypokaliämie Ausdruck einer vermehrten Kaliumaufnahme durch die Zellen, welche durch die Korrektur der Stoffwechselstörungen zustande kommt.

Schreitet die Nierenschädigung im Verlauf einer Glomerulonephritis, Pyelonephritis, Nephrosklerose, congenitaler Cystenerie oder Kollagenkrankheit fort, so nimmt die Zahl der funktionstüchtigen Nephrone ab. Wegen der großen funktionellen Reserve der Niere bleibt die Nierenschädigung lange latent. Experimentell konnte gezeigt werden (3), daß die Entfernung von 66% des Nierengewebes keine nachweisbaren Veränderungen des Harnvolumens hervorruft. Erst die Verringerung auf weniger als ein Drittel führte zur Retention normaler Stoffwechselendprodukte. Die Anpassung der Nierenfunktion an die verringerte Zahl von Nephrone geschieht auf verschiedenen Wegen. Die intakten Nephrone, deren Lumen oft erweitert ist, hypertrophieren am deutlichsten in den proximalen Tubuli und den Henle'schen Schleifen. Das Glomerulusfiltrat eines intakten Nephrons kann um 50% vergrößert sein. Deshalb nimmt die Menge von gelösten Substanzen und Wasser, die in der Zeiteinheit in je

Die Niere scheidet also fixes Kation aus und das extracelluläre Volumen nimmt weiterhin ab

Salzmangelsyndrom

Ammoniumchlorid ist ein weitgehend ionisiertes Salz. Es vermehrt den gesamten Ionengehalt der extracellulären Flüssigkeit nicht. Das Ammonium wird in der Leber in Harnstoff umgewandelt, wobei das Chloridion mit Natriumbicarbonat reagiert und Kochsalz entsteht, während H_2O und CO_2 freigesetzt werden. Von denen das CO_2 über die Lunge ausgeschieden wird. Das Endergebnis ist also eine Änderung der Zusammensetzung der extracellulären Flüssigkeit in der der Chloridgehalt erhöht und die Bicarbonatkonzentration verringert wird. Das extracelluläre Flüssigkeitsvolumen bleibt unverändert, da der Gesamtionengehalt nicht zugenommen hat. Das Salz und seine Tendenz zur Acidose ruft eine geringe Diurese hervor. Sein Hauptanwendungsgebiet liegt jedoch in der Ergänzung der Quecksilberdiuretica. Der Anstieg der Chloridkonzentration im Serum führt zu einer Vermehrung von Chlorid im Primärfiltrat, wodurch die Hemmung der Chloridrückresorption durch die Quecksilberdiuretica auch in den Fällen wieder wirksam wird, die quecksilberresistent geworden waren. Auf die stärkere Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten folgt die Mobilisierung der Ödeme. Die gleichzeitige Anwendung von Quecksilberdiuretica zusammen mit Ammoniumchlorid verhindert die Entwicklung der Alkalose und hält die maximale Wirksamkeit des Diureticums aufrecht.

Ammoniumchlorid wird in Mengen von 6–8 g/Tag drei bis vier Tage lang oral gegeben oder als intravenöse Infusion einer 0,8–1,0% Lösung. Um eine Ammoniumvergiftung zu verhindern, gebe man nicht mehr als $150 \text{ cm}^3/\text{Std}$. Die Zufuhr von Ammoniumchlorid ist kontraindiziert bei Niereninsuffizienz und Acidose oder bei unzureichender Leberfunktion.

Beschränkung des Natriums in der Nahrung ist eine wichtige Maßnahme bei der Behandlung von Herzpatienten mit Wasserretention. Verringerung der Wasseraufnahme allein ist unwirksam. Die Natriumaufnahme muß so stark verringert werden, daß sie kleiner wird als die Ausscheidung im Harn. Bei Herzkranken ohne renale Salz- und Wasserretention ist die Einschränkung des Salzes in der Nahrung wertlos. (4) Bei Herzversagen werden in der klinischen Praxis natriumarme Diätformen verschrieben, die ungefähr 0,2–2,0 g Kochsalz/Tag enthalten. Eine Gefahr der salzarmen Kost besteht im gelegentlichen Vorkommen einer Elektrolytverarmung. In den meisten Fällen dieses Salz Mangelsyndroms (low salt syndrome) wurden zusätzlich zur salzarmen Kost Quecksilberdiuretica wiederholt angewandt (97). Der Begriff des Salz Mangels muß jedoch noch genauer aufgeklärt werden, da eine niedrige Natriumkonzentration im Serum beim Herzversagen ein häufiger Befund und nicht immer Ausdruck eines Salz Mangels ist. Man kann sich deshalb auch nicht auf die Bestimmung der Natriumkonzentration im Serum verlassen. Der Verdicht > 116 erst entstehen wenn bei einem Patienten der Quecksilberpräparate erhält die Ausscheidung von Harn und von Chlorid im Harn zurückgeht gleichzeitig Gewicht und Reststickstoff ansteigen und der Natrium und Chloridspiegel im Serum abfallen. Dieses Kriterium ist besonders wichtig bei Patienten die hyperchlorämischen Alkalose bilden. Die Quecksilberpräparate sollten dann abgesetzt werden, da sie den Elektrolytmangel verstärken und es zur Kaliumausscheidung kommen kann. Patienten, die langfristig mit sehr salzreicher Kost behandelt wurden, reagieren auf Quecksilberpräparate mit einer Kaliumdiurese (97). Die Wiederherstellung der normalen Elektrolytverhältnisse ist in diesen Fällen eine sehr schwierige Angelegenheit. Bei der hypo-

celluläre Flüssigkeit hypoton sein (wenn sie auch wegen der Hyperglykämie insge-

kere Acidose einstellt werden so viel Elektrolyte und extracelluläres Wasser verloren daß auch das Plasmavolumen abnimmt. Der Kationenverlust vor allem von Natrium und Kalium aber auch von Calcium und Magnesium ist zum Teil die Folge der Ausscheidung der Ketosäuren zum Teil von anderen Säuren aus dem Eiweißstoffwechsel und endlich auch eine Folge der osmotischen Diurese. In der Regel wird mehr Natrium als Chlorid verloren. Dies ist jedoch nicht konstant, da es bei begleitendem Erbrechen auch zu großen Chloridverlusten kommt. Trotz des Defizits können die Natrium- und Chloridwerte abhängig von der Größe des gleichzeitigen Wasserverlustes nur leicht erniedrigt oder normal sein. Die Kaliumverarmung ist die Folge einer vermehrten Ausscheidung des intracellulären Kations im Überschuß über das normale Kalium-Stoffverhältnis. Wegen der Acidose, der Dehydratation und der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels wird Kalium in die extracelluläre Flüssigkeit verschoben. Der Kaliumverlust bei der diabetischen Acidose findet in gewisser Hinsicht seine Parallele im Phosphathaushalt. Große Mengen dieses Anions werden durch die Harnausscheidung während der Acidose verloren. Auch das verlorene Phosphat stammt vorwiegend aus den Zellen, da die ausgeschiedene Menge größer ist als der Gesamtmenge des extracellulären Flüssigkeitsraumes entspricht. Die niedrigen Werte für Serumbicarbonat sind Ausdruck der Anionenneubildung und nicht des Natriummangels und sollen deshalb nicht zur Abschätzung des Natriumbedarfs verwendet werden. Hyperventilation ist eine der Reaktionen des Organismus auf die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration und führt zu einer Verringerung der Kohlendioxidspannung in der extracellulären Flüssigkeit. Gelegentlich vor allem bei Patienten im Schock ist es jedoch möglich, daß die Stoffwechselsäure noch von einer respiratorischen Acidose überlagert wird, so daß das Plasmabicarbonat wieder ansteigt, obwohl das pH abnimmt. Der gleichzeitige Verlust von Elektrolyten und Wasser führt zu einer Verringerung des Plasmavolumens und es kommt zur Hämokonzentration. Fortgeschrittene Dehydratation mit Kreislaufkollaps, Abnahme der Bildung von Glomerulusfiltrat und eine Störung des glomerulotubulären Gleichgewichtes mit Oligurie oder Anurie folgen. Es kann zur akuten Niereninsuffizienz kommen. Kalium und Phosphat im Serum können dann trotz schweren Kaliummangels ansteigen, weil ihre Ausscheidung versagt.

Die Ziele der Therapie bestehen in einer Wiederherstellung des normalen Kohlenhydratstoffwechsels, Verbesserung des Kreislaufes und Beseitigung der Wasser- und Elektrolytstörung (80). Der Kohlenhydratstoffwechsel wird durch die Insulinzufuhr in Ordnung gebracht (S. 349). Bei schwerer Dehydratation mit Schock ist das Insulin intravenös zuzuführen, um eine Verzögerung der Wirkung wegen verringerter Resorption zu vermeiden. Die Wiederherstellung des normalen Kohlenhydratstoffwechsels in der Zelle ist die Grundlage für die Verschiebung von Wasser und Elektrolyten aus der extracellulären Abteilung in die dehydrierte Zelle mit Elektrolytmangel. Der Wasserverlust kann extrinsisch um 10 bis zu 15% des Körpergewichtes betragen. Sein Ersatz ist eine offensichtliche Voraussetzung für die Behebung des Schocks und die Normalisierung der Nierenfunktion. Nachdem die Größe des Wasserverlustes von Fall zu Fall variiert, kann sein Ersatz nicht nach festen Regeln geschehen. Die ersten 1 bis 2 Liter Flüssigkeit können aber in allen Fällen rasch zugeführt werden. Ist ein Kreislaufversagen auf Salz- und Wassermangel zurückzuführen, dann muß der

die damit verbundene negative Stickstoffbilanz vergrößern den Kaliumverlust. Der sekundäre Aldosteronismus, der beim Herzversagen mitspielt, führt ebenfalls zu vermehrter Kaliumausscheidung, ein weiterer Faktor mag der Kaliumverlust während der Diurese sein.

Es ist unbekannt, inwieweit der Kaliummangel an den Störungen teilhat, die das klinische Bild des Herzversagens bestimmen, wenn auch bereits nachgewiesen ist, daß der Verlust des wichtigsten intracellularen Kations die Schwelle gegenüber

nehmen deshalb an, daß das „Redigitalisierungsphänomen“ nach Quecksilberpräparaten als erhöhte Empfindlichkeit des Herzmuskels gegenüber den toxischen Wirkungen der Digitalis auf Grund einer negativen Kaliumbilanz nach Diurese zu deuten ist. Es besteht also eine enge Beziehung zwischen dem Kaliumgehalt des Körpers und der Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Digitalis. Diese Empfindlichkeit nimmt mit negativer Kaliumbilanz zu und mit positiver Kaliumbilanz ab. Der Serumspiegel gibt keinen sicheren Hinweis auf diese vermehrte Empfindlichkeit, er ist auch bei Digitalisvergiftung normal und bleibt normal, nachdem die Symptome der Überdosierung durch Kaliumzufuhr erfolgreich behandelt worden sind.

Literaturverzeichnis

- 1 ALDRIGHT F, BURNETT C H, PARSON W, REIFENSTEIN E C, JR, and ROOS A. Osteomalacia and Late Rickets: The Various Etiologies Met in the United States With Emphasis on That Resulting From a Specific Form of Renal Acidosis: the Therapeutic Indications for Each Etiological Subgroup and the Relationship Between Osteomalacia and Milkman's Syndrome. *Medicine* 25 (1946), 399 — 2 ALLEN A C. The Clinicopathologic Meaning of the Nephrotic Syndrome. *Amer J Med* 19 (1955), 277 — 3 ALLEN, R B, BOLLMAN, J L, and MANN F C. Effect of Resection of Large Fractions of Renal Substance: An Experimental Study. *Arch Path* 10 (1935), 174 — 4 ANDERSON, M W. (1952) 10 Im HLEY C. 1 Detailed Study of Electrolyte Balances Following the Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy. *J Clin Invest* 12 (1933), 297 — 5 AXELRAD, B J, GATES, J E, JOHNSON, B B, and LUETSCHER, J A. Aldosterone in Urine of Normal Man and of Patients With Oedema: Its Increased Recovery After Hydrolysis With Acid and With — 6 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 7 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 8 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 9 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 10 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 11 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 12 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 13 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 14 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 15 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 16 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 17 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 18 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 19 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 20 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 21 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 22 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 23 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 24 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 25 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 26 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 27 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 28 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 29 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 30 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 31 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 32 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 33 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 34 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 35 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 36 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 37 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 38 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 39 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 40 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 41 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 42 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 43 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 44 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 45 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 46 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 47 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 48 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 49 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 50 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 51 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 52 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 53 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 54 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 55 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 56 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 57 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 58 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 59 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 60 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 61 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 62 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 63 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 64 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 65 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 66 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 67 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 68 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 69 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 70 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 71 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 72 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 73 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 74 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 75 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 76 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 77 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 78 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 79 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 80 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 81 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 82 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 83 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 84 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 85 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 86 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 87 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 88 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 89 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 90 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 91 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 92 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 93 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 94 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 95 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 96 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 97 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 98 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 99 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 100 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 101 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 102 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 103 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 104 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 105 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 106 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 107 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 108 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 109 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 110 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 111 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 112 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 113 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 114 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 115 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 116 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 117 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 118 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 119 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 120 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 121 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 122 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 123 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 124 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 125 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 126 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 127 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 128 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 129 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 130 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 131 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 132 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 133 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 134 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 135 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 136 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 137 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 138 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 139 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 140 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 141 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 142 BARGER, A C, ROSS, R S, and (1955) 196 — 143 BARGER, A C, ROSS, R

celluläre Flüssigkeit hypoton sein (wenn sie auch wegen der Hyperglykämie insgesamt hyperton ist). Da die Hyperglykämie nur eine geringe Wirkung auf die Rezeptoren hat (weil Glucose nicht ungehindert in die Zellen eindringen kann) werden die Osmorezeptoren des Hypothalamus gehemmt und die Bildung von antidiuretischem Hormon verringert. Später wenn die Dehydratation fortschreitet und sich eine stärkere Acidose einstellt werden so viel Elektrolyte und extracelluläres Wasser verloren, daß auch das Plasmavolumen abnimmt. Der Kationenverlust vor allem von Natrium und Kalium aber auch von Calcium und Magnesium ist zum Teil die Folge der Ausscheidung der Ketosäuren zum Teil von anderen Säuren aus dem Eiweißstoffwechsel und endlich auch eine Folge der osmotischen Diurese. In der Regel wird mehr Natrium als Chlorid verloren. Dies ist jedoch nicht konstant, da es bei begleitendem Erbrechen auch zu großen Chloridverlusten kommt. Trotz des Defizits können die Natrium- und Chloridwerte abhängig von der Größe des gleichzeitigen Wasserverlustes nur leicht erniedrigt oder normal sein. Die Kaliumverarmung ist die Folge einer vermehrten Ausscheidung des intracellulären Kations im Überschuß über das normale Kalium-Stoffverhältnis. Wegen der Acidose, der Dehydratation und der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels wird Kalium in die extracelluläre Flüssigkeit verschoben. Der Kaliumverlust bei der diabetischen Acidose findet in gewisser Hinsicht seine Parallele im Phosphathaushalt. Große Mengen dieses Anions werden durch die Harnausscheidung während der Acidose verloren. Auch das verlorene Phosphat stammt vorwiegend aus den Zellen, da die ausgeschiedene Menge größer ist als der Gesamtmenge des extracellulären Flüssigkeitsraumes entspricht. Die niedrigen Werte für Serumbicarbonat sind Ausdruck der Anionenneubildung und nicht des Natriummangels und sollen deshalb nicht zur Abschätzung des Natriumbedarfs verwendet werden. Hyperventilation ist eine der Reaktionen des Organismus auf die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration und führt zu einer Verringerung der Kohlensäurespannung in der extracellulären Flüssigkeit. Gelegentlich vor allem bei Patienten im Schock, ist es jedoch möglich, daß die Stoffwechselacidose noch von einer respiratorischen Acidose überlagert wird, so daß das Plasmabicarbonat wieder ansteigt obwohl das pH sinkt. Der gleichzeitige Verlust von Elektrolyten und Wasser führt zu einer Verringerung des Plasmavolumens und es kommt zur Hämokonze ntration. Fortgeschrittene Dehydratation mit Kreislaufkollaps, Abnahme der Bildung von Glomerulusfiltrat und eine Störung des glomerulotubulären Gleichgewichtes mit Oligurie oder Anurie folgen. Es kann zur akuten Niereninsuffizienz kommen. Kalium und Phosphat im Serum können dann trotz schweren Kaliummangels ansteigen, weil ihre Ausscheidung versagt.

Die Ziele der Therapie bestehen in einer Wiederherstellung des normalen Kohlenhydratstoffwechsels, Verbesserung des Kreislaufes und Beseitigung der Wasser- und Elektrolytstörung (50). Der Kohlenhydratstoffwechsel wird durch die Insulinzufuhr in Ordnung gebracht (5, 34). Bei schwerer Dehydratation mit Schock ist das Insulin intravenös zuzuführen, um eine Verzögerung der Wirkung wegen verringelter Resorption zu vermeiden. Die Wiederherstellung des normalen Kohlenhydratstoffwechsels in der Zelle ist die Grundlage für die Verschiebung von Wasser und Elektrolyten aus der extracellulären Abteilung in die dehydratisierte Zelle mit Elektrolytmangel.

Fall zu Fall variiert, kann sein Ersatz nicht nach festen Regeln geschehen. Die ersten ein bis zwei Liter Flüssigkeit können aber in allen Fällen rasch zugeführt werden. Ist ein Kreislaufversagen auf Salz- und Wassermangel zurückzuführen, dann muß der

- Water and Electrolyte J Amer Med Ass 147 (1950) 365 432 — 47 DAVIES R E and KORYBERG H L Relation Between Total and Exchangeable Sodium in the Body Nature 176 (1952) 979 — 48 DAVIS J O HOWELL D S and HART R E Sodium Excretion in Adrenalectomized Dogs With Chronic Cardiac Failure Produced by Pulmonary Artery Constriction Amer J Physiol 187 (1955) 263 — 49 DAVIS J O HOWELL D S and SOUTHWORTH J L Mechanisms of Fluid and Electrolyte Retention in Experimental Preparations in Dogs Effect of Adrenalectomy and Subsequent Desoxycorticosterone Acetate Administration on Venous Formation Circulation Res 1 (1953) 260 — 50 DEAN R B Theories of Electrolyte Equilibrium in Muscle In Biological Symposia 3 Band 1933 Lancaster Pennsylvania 1951 — 51 DEAN R B and SMITH H W The Distribution of Sodium and Potassium in Man J Clin Invest 31 (1952) 197 — 52 DEMARTINI F Boors R H SANDER A I SANDSON J and RAGAN C Comparative Effects of Prednisone and Cortisone J Amer Med Ass 159 (1955) 1500 — 53 DRAVIN C and WOOD I H Intestinal Absorption in the Adrenalectomized Dog Amer J Physiol 129 (1940) 182 — 54 DOOLAN P D SHAW C C SURFEY W W and HANSEN H A Post-traumatic Acute Renal Insufficiency Complicated by Hyponatremia Ann Int Med 42 (1953) 1101 — 55 DUNCAN L F JR FIDDLE G W and BARTTER F C The Effect of Changes in Body Sodium on Extracellular Fluid Volume and Aldosterone and Sodium Excretion by Normal and Oedematous Men J Clin Invest 37 (1956) 1299 — 56 EDLW F D Metabolism of Hyponatremia Physiologic and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 57 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 58 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 59 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 60 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 61 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 62 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 63 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 64 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 65 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 66 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 67 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 68 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 69 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 70 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 71 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 72 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 73 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 74 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 75 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 76 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 77 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 78 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 79 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 80 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 81 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 82 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 83 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 84 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 85 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 86 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 87 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 88 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 89 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 90 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 91 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 92 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 93 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 94 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 95 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 96 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 97 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 98 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 99 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500 — 100 EDLW F D and MOORE J S The Pathogenesis of Hyponatremia Physiology and Therapeutic Implications J Clin Invest 37 (1956) 500

Die Zufuhr von Glucose vom Beginn der Behandlung an hat Vor- und Nachteile ((6), S. 350). Vom Standpunkt des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels aus ist die Hyperglykämie unerwünscht, weil sie die Polyurie aufrechterhält und den intracellulären Wasserhaushalt stört. Fructose, deren Eintreten in den oxydativen Stoffwechsel nicht von Insulin abhängig sein soll, kann bei der diabetischen Acidose von Anfang an verwertet werden und dürfte deshalb ein ideales Vehikel für die Zufuhr von Wasser sein (113).

Ist der Patient in der Lage Flüssigkeiten zu trinken, so verabreicht man Wasser, Fruchtsäfte und Suppen und korrigiert damit die verbleibenden Mangelzustände.

Ödem

Ein Ödem besteht dann, wenn das Volumen der extracellulären Flüssigkeit außerhalb des Kreislaufes erhöht ist. Es ist als Folge und nicht als Ursache einer Krankheit anzusehen.

Pathogenese der Ödembildung

Es wird wohl allgemein anerkannt, daß die Bewegung von Flüssigkeiten durch die Membran der Capillaren vom Gleichgewicht zwischen dem hydrostatischen Druck, der die Flüssigkeit aus dem Blutkreislauf in das umgebende Gewebe zu drücken versucht, und dem kolloidosmotischen Druck des Plasmas, der bestrebt ist, die Flüssigkeit in den Capillaren zurückzuhalten, reguliert wird, wie dies zuerst von STARLING (157) angenommen wurde. Eine Störung dieses Gleichgewichtes entweder durch Verringerung des onkotischen Druckes wie bei Krankheiten mit Hypoproteinämie, durch Erhöhung des Venendruckes oder durch Erhöhung der Permeabilität der Capillärwand kann zur Ödembildung führen. Auch an eine Störung des Lymphabflusses muß gedacht werden. Man weiß heute, daß zusätzlich zu diesen örtlichen Störungen des Flüssigkeitsaustausches der Gewebe eine abnorme Natriumretention durch die Niere eine wesentliche Begleiterscheinung bei der Odementwicklung bei Herzversagen, bei der Lebercirrhose und beim nephrotischen Syndrom ist. Der primäre Mechanismus der

Pathogenese des nephrotischen Ödems kann von der Hypoproteinämie nicht abgetrennt werden, wenn auch zusätzlich noch ein Capillarschaden beteiligt sein kann. Das Verhalten des Natriums im Nephron bestimmt vielleicht zusammen mit der Serumalbuminkonzentration, ob das Ödem fortbesteht oder verschwindet. Ob die erhöhte Salz- und Wasserretention als Folge der Primärkrankheit auftritt oder durch die vermehrte Transsudation mit der entsprechenden Verringerung des Blutvolumens entsteht, kann zunächst noch nicht befriedigend erklärt werden. Einige wichtige Teilergebnisse der Forschung, die auf diesem Gebiete in den letzten Jahren sehr erfolgreich war, seien trotzdem besprochen.

Das periphere Ödem bei Herzversagen ist sicher die häufigste Ödemform, die in der klinischen Praxis angetroffen wird. Seit langem besteht eine lebhafte Diskussion zwischen den Vertretern der Hypothese des „Vorwärtsversagens“ (forward failure) und des „Rückwärtsversagens“ (backward failure) über die Frage, welche Änderung in der Funktion das periphere Ödem hervorruft. Der wichtigste Unterschied zwischen diesen Hypothesen liegt in der Reihenfolge, in welcher die Ereignisse zustande kommen

einer Verringerung der Nierendurchblutung einer relativen Erhöhung der tubulären Rückresorption von Natrium und Wasser und zur Ödembildung. Auch bei Herzversagen mit hohem Minutenvolumen wie es bei Thyreotoxikose und auch bei dekompensierten Patienten mit arteriovenösen Fisteln beobachtet wird, kann es zur Ödembildung kommen. LEVINS und Mitarbeiter (91) haben bei einer Reihe von Krankheiten eine Natriumretention, die immer mit einer Verringerung des wirksamen zirkulierenden Blutvolumens verbunden war beobachtet. Es mag sein, daß die Reduktion dieses wirksamen zirkulierenden Blutvolumens die Nieren dazu anregt, durch die Retention der notwendigen Mengen Salz und Wasser das wirksame zirkulierende Blutvolumen zu normalisieren.

Die Wirkung der Nebennierenrindensteroiden auf die Retention von Natrium und Chlorid und auch die des antidiuretischen Hormons der Neurohypophyse müssen als mögliche Vermittler bei dieser Veränderung der Funktion des Tubulus angesehen werden. WATZ und SHORR (107) nehmen an, daß die anovische Leber in vermehrtem Maß eine vasodepressorische Substanz freisetzt, deren Wirkung durch Vermittlung der Hypophyse antidiuretisch ist. Gegen diese Annahme spricht ein Versuch, in dem bei einem Hund mit Diabetes insipidus die thoracale Vena cava abgeklammert wurde, so daß es zu zunehmendem Ödem gleichzeitig mit maximaler Natriumretention durch die Nieren kam, während Polyurie und Polydipsie fortbestanden. Die Natriumretention scheint also primär in der natriumretinierenden Wirkung der Nebennierensteroiden begründet zu sein und diese Ansicht gewann an Gewicht, als nachgewiesen werden konnte, daß Harnextrakte von Patienten mit Herzversagen (103, 153) eine vermehrte natriumretinierende Wirksamkeit besitzen. Weiterhin führte die Adrenalectomie bei Hunden, die infolge einer experimentell hervorgerufenen Pulmonalstenose mit relativer Trikuspidalinsuffizienz Ascites und peripheres Ödem aufwiesen, zu vermehrter Natriumausscheidung des Harns und Verlust von Ascites und Ödemen (DAVIS 48, 49). Die gleichen Autoren konnten zeigen, daß der nach teilweisem Verschluss der unteren Hohlvene akut gebildete Ascites verschwindet, wenn die Nebennieren entfernt werden. Andere wiederum konnten zeigen, daß im Zusammenhang mit der Ödembildung bei Ligation der Vena cava vermehrt Aldosteron ausgeschieden wird. Man möchte deshalb annehmen, daß der primäre Aldosteronismus wie er von COHN beschrieben wird, zur Ödembildung führt. Dies scheint jedoch nicht der Fall zu sein. Ein neuer Ausdruck „sekundärer Aldosteronismus“ wurde geschaffen (10), der einen Zustand bezeichnen soll, bei dem die vermehrte Aldosteronsekretion die Folge einer Erstkrankheit ist. Es ist jedoch noch nicht gelungen, bei Herz-, Leber- und Nierenkrankheiten die Ursache der vermehrten Aldosteronausscheidung hinreichend zu erklären (7). Man darf annehmen, daß Veränderungen im Volumen der Flüssigkeiten eine wichtige Rolle spielen können, dagegen scheint es hinreichend gesichert, daß Natrium als solches an der Regulierung der Aldosteronausscheidung nicht teil hat (11, 55). Belegt dafür, daß eine Übersekretion der Nebennierenrinde der primäre Faktor für die renale Retention von Natrium und Wasser bei Herzversagen ist, sind bemerkenswert, aber in keiner Weise sicher.

Die Reihenfolge der Ereignisse, die zur Ödembildung bei Herzversagen führen, ist wahrscheinlich folgende: Infolge der Herzkrankheit, die das primäre pathologische Ereignis darstellt, kommt es zu einem Minutenvolumen, das für den entsprechenden Patienten suboptimal ist. Dieses unzureichende Minutenvolumen führt zu einer Verringerung der Nierendurchblutung mit oder ohne Verringerung der Bildung von Glomerulusfiltrat. Die tubuläre Rückresorption von Natrium und Wasser nimmt entweder wegen der verringerten Filtratbildung oder wegen einer verstärkten Tubulus

chlorinischen Alkalose mit normalen oder nur leicht erniedrigten Werten für Serumnatrium kann versucht werden die Reaktionsfähigkeit auf Quecksilberpräparate durch die Zugabe von Ammoniumchlorid wieder herzustellen. Zusätzliche Zufuhr von Kaliumchlorid kann ein sehr wirksames Mittel zur Normalisierung des Serumnatriumwertes sein (92).

Die Kombination von Hyponatriämie und Hypochlorämie bei Natriumchloridmangel erfordert die Anwendung von Natriumchlorid entweder als intravenöse Injektion einer hypertonen Lösung (3–5%) oder oral. Die orale Flüssigkeitszufuhr muß während dieser Therapie eingeschränkt werden, damit keine zusätzliche Erweiterung des extracellulären Raumes erfolgt. Isotonische Kochsalzlösungen sind kontraindiziert, da sie lediglich das extracelluläre Volumen erweitern würden, ohne die Hyponatriämie und die Hypochlorämie zu beeinflussen. Nachdem Kochsalzzufuhr bei der chronischen Verdünnungshyponatriämie wirkungslos ist (S. 937) muß die Abgrenzung dieser Krankheit vom Kochsalzmangel vor dem Therapiebeginn erfolgen.

Elektrolyte und Herzversagen

Die erwähnten Überlegungen über die Odembildung beim Herzversagen wurden dargestellt mit dem Hauptziel, die gestörte Natrium- und Wasserausscheidung als pathogenetische Faktoren bei diesem klinischen Syndrom zu erklären. Patienten mit kardialen Ödemen zeigen häufig niedrige Werte für Natrium im Serum, obwohl die Isotopenverdünnungstechnik eine Zunahme des gesamten austauschbaren Natriums im Körper ergibt (84). Die Hyponatriämie ist nicht nur das Ergebnis der Verdünnung, sondern erfolgt auch durch Verschiebung des Natriums ins Zellinnere.

Der Serumkaliumspiegel ändert sich trotz der deutlichen Zunahme des extracellulären Volumens nicht wesentlich. Dies bedeutet eine Zunahme des gesamten extracellulären Kaliums. Auf der anderen Seite konnte jedoch nachgewiesen werden, daß die Gesamtmenge des austauschbaren Kaliums im Körper beim Herzversagen abnimmt (84). Diese Tatsache weist darauf hin, daß beim Herzversagen die Zellen Kalium verlieren.

Untersuchungen am trockenen Herzmuskelgewebe (37) haben bei einem Patienten, der vor seinem Tode nicht digitalisiert worden war, eine Zunahme des Natriums und eine ungefähr gleich große Abnahme des Kaliums in den Zellen ergeben, während bei kompensierten und digitalisierten Patienten normale Natrium- und Kaliumwerte gefunden worden waren. Die Abnahme des Kaliums war am deutlichsten im Gewebe der versagenden Kammer. Ähnliche Ergebnisse bezüglich des Kaliums erhielt man durch Probeexcisionen des Skelettmuskels bei Patienten mit unbehandeltem Herzversagen bzw. nach Digitalisierung (82, 83). Der Kaliumverlust durch die Zellen wird durch Natrium ersetzt und dieser Vorgang dürfte wenigstens teilweise für die Hyponatriämie verantwortlich sein. Wird diesen Patienten Kaliumchlorid verabreicht, so kommt es zu positiver Kalumbilanz und einer Zunahme des Natriums im Serum trotz unveränderter äußerer Natriumbilanz (92). Eine positive Kalumbilanz wird auch während der Erholung vom Herzversagen beobachtet. Die negative Kalumbilanz bei Herzversagen kann das Ergebnis einer Inotrope der Zellen, in die zu einer Störung der Mechanismen, die den Kaliumkonzentrationsgradienten aufrechterhalten führt, und die gleichzeitig für das Eindringen von Natrium in die Zelle verantwortlich ist. Ernährungsstörungen auf Grund geringer Nahrungszufuhr und

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
----------------------------------	-------------------------------------	---

I Nahrungsstoffe

Kohlenhydrate

Glucose	Dextropur	Substanz
	Dextropur Ampullen	1—25 g/Amp (10—30%)
	Traubenzucker Ampullen Merck	1—8 g/Amp (10—40%)
Fructose	Laevosan	2—8 g/Amp (20—40%)
	Laevoral	60% Lösung
Inosit	Inositol	1 g/Amp oder 0.5 g/Tabl
D Sorbit	Sionon	Substanz

Fettsäuren

Fettsäuren ungesättigt	Secretal Lipostabil	0.125 und 0.250 g/Kapsel Kapseln
------------------------	------------------------	-------------------------------------

Eiweiße und Aminosäuren

Albumin	Humanalbumin Behring	50 g/Flasche (Lösung)
Leberproteinhydrolysat	Leberproteinhydrolysat Ledinac	Substanz
Aminosäurengemische	Aminotrat	Körner (50%) flüssig (10%)
	Aminovit oral	Substanz
	Aminovit pro infusione	8% Lösung
Methionin	Methionin Merck	0.5 g/Tabl oder Amp
	Thiomedon	1 g/Amp oder 0.5 g/Tabl
Glutaminsäure	Glutaminsäuregranulat Homburg	Substanz
	Glutametten Homburg	0.2 g/Dragee
	Glutamin Verla	0.33 g/Dragee Granulat
	Glykokoll Merck	Substanz

II Vitamine und vitaminartige Substanzen

Vitamin A (Xerophthol)

Arovit	300 000 E/Amp
	50 000 E/Dragee
Vogan	150 000 E/cm ³ (Tropfen)
	40 000 IE/g (Tropfen)
	50 000 IE/Kapsel
	5 000 IE/cm ³ Aquat
	300 000 IE/Amp

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
D ₃	Deparal D ₃ Vigantol D ₃ Vigantol forte	1 25 mg/Amp (50 000 IE) 0 5 mg/cm ² (Tropfen) 15 mg/Amp 5 10 mg/Tropfkapsel 5 mg/Tabl 15 mg/Röhrchen
Dihydrotachysterin	AT 10 Calcamin	15 100 cm ² /Flasche 0 5 cm ² /Perle 0 5% in 15 100 g/Flasche
Vitamin E (α Tocopherol)	Ephynal Evion E Viterbin Vitemonta	30 300 mg/Amp 10 mg/Tabl od 100 mg/Dragee 30 300 mg/Amp 10 100 mg/Dragee 100 mg/Amp 100 mg/Kapsel 10 mg/Dragee
<i>Vitamin K und K artige Verbindungen</i>		
K ₁	Konakion	10 mg/Amp 10 mg/cm ² (Tropfen)
2 Methyl 1 4 naphthohydrochinonderivate	Synka Vit Hemodal ® Karanum	10 mg/Amp oder Tabl 10 mg/Amp /Tabl 15 mg/Tabl 10 mg/Amp
Naphthylamin 4 sulfosaures Na	Naphthion	10% Lösung 0 5 g/Tabl
Polyvitaminpräparate	ADEF Multivionta Protovit Roche Vit Magna	Dragee Liquidum Kapseln Paste Kapseln Tropfen Kapseln Sirup

III Hormone und hormonartig wirksame Verbindungen

a) Eiweiße und Peptide

<i>Hypophysenhinterlappen</i>	Hypophysin ® Orasth n 29 Oxytocin Oxytocin forte Physormon Schnupfpulver Toneplan ®	3 10 VE/Amp 3 10 VE/Amp 3 VE/Amp 10 VE/Amp 100 VE/g Pulver 5 VE/Amp
-------------------------------	--	--

- The Role of the Kidney in the Regulation of Acid Base Metabolism (Amer J Med 1953) 65 — 77 HASTINGS A B
- Lect 36 (1940—1941) 91 — 78 HOLLANDER F Current Views on the Physiology of the Cardiac Secretions (Amer J Med 13 (1952) 457 — 9 HOLLMANN W Klinische Elektrographie 3 Auflage S 332 Stuttgart 1935 — 80 HOWARD J E Observations on the Therapy of Diabetic Acidosis (Proc Amer Diabetes Ass 10 (1950) 152 — 81 IVERA H R C und VISENCHER W B Further Studies on Intestinal Absorption With the Performance of Osmotic Work (Amer J Physiol 121 (1938) 1 — 82 ISENI L T Boyle A J CHANDLER D P und WYSS G B Electrolyte Studies in Heart Failure I Cellular Factors in the Pathogenesis of the Edema of Congestive Heart Failure I Cellular Regulation II (1955) 615 — 83 ISENI L T WADER I J und BOYLE J J Electrolyte Studies in Heart Failure II (1955) 640 — 84 JAMES A H BROOKS L COLEMAN I O'LEARY J M und MOORE P D Body Sodium and Potassium I Simultaneous Measurement of Exchangeable Sodium and Potassium in Man by Isotope Dilution Metabolism 3 (1954) 313 — 85 JIMENEZ DIAZ C Death in Addison's Disease (Functional Renal Failure) Lancet 2 (1936) 1135 — 86 KALTZETTER A L MEYER G R ALLY J R und BALE W F Determination of the Volume of the Extracellular Fluid of the Body With Radioactive Sodium I J Exper Med 74 (1941) 563 — 8 KEITH A M OSTERBERG A E und BIRCHALL H B Some Effects of Potassium Salts in Man Ann Int Med 16 (1941) 89 — 88 KEITH A M ROWATREE L G und CERAGHY J T A Method for the Determination of Plasma and Blood Volume Arch Int Med 16 (1941) 111 — 89 KLEINMAN C R RUMER W L LANDAU L KILLER R F und BEVETT I L Interrelationship of Acute Alkalosis and Metabolism Metabolism 3 (1954) 38 — 90 KOLFF W J Ways of Treating Uraemia The Artificial Kidney Peritoneal Dialysis Central Venous Pressure in Relation to Cardiac Competence Blood Volume and Exercise J Clin Invest 20 (1946) 237 — 9 LARSON J H The Effect of Lumbar and Exercise J Hypotension K A Clin Invest 32 (1954) 307 — 92 LAUTERBACH P H ROSSIGNOL J und KILGUSOFFER K A The Volume of the Extracellular Fluids of the Body J Clin Invest (1936) 261 — 93 LEAF A und WANDY A R An Antidote to the Human Not Retained by Extracellular Fluid Toxicity J Clin Invest 31 (1952) 60 — 95 LEAF A und SCHWARTZ W B und REISMAN A S Oral Administration of a Tent Carbonate Anhydrase Inhibitor (Diamox) I Changes in Electrolyte and Acid Base Balance in Human J Med 20 (1954) 59 — 96 LE QUERE L P und LEWIS J J Post operative Retention of Water and Sodium In Ciba Foundation Symposium on the Mercurial Diuretics in Edematous Individuals Circulation 5 (1954) 38 — 97 LEVINE A F und WYSON L G jr Salt losing Nephritis in England J Med 20 (1954) 13 — 98 LEVINE A F und WYSON L G jr Concentration in the Normal Dog Amer J Physiol 129 (1949) 6 — 101 LIDDLE G W BARTTER F C DRYGALA L L jr BARNER J H und DELEA C Metabolic Regulation of Aldosterone Production in Man J Clin Invest 34 (1955) 919 — 102 LOWE B J Med 20 (1954) 771 819 866 — 103 LUTZSCHER J A jr und BLACKMAN S jr Severe Injury to Kidneys and Brain Following Sulfathiazole Administration in the Sodium and Chloride Levels and Persistent Cerebral Damage Ann Int Med 14 (1941) 103 LUTZSCHER J A jr und CLARIS H Aldosterone Observations on the Regulation of Sodium and Potassium Balance Ann Int Med 14 (1941) 103 LUTZSCHER J A jr und JOHNSON B B Chromatographic Separation of the Sodium return on Corticoid from the Urine of Children With Nephrosis Compared With Observations on Normal Children J Clin Invest 31 (1954) 6 — 104 LUTZSCHER J A jr und JOHNSON B B Observations on the Sodium retaining Cortisol (Aldosterone) in the Urine of Children and Adults in Relation to Sodium Balance and Edema J Clin Invest 32 (1954) 1441 — 105 MARRIOTT H L WATZMAN I und SKORA I Hepatorenal Factors in Circulatory Homeostasis I The Identification of the Hepatic Vasodepressor Substance J Biol Chem 171 (1948) 1 — 108 MERRILL J J Edema and Decreased Renal Blood Flow in Patients With Chronic Congestive Heart Failure Evidence Forward I A Jure as the Primary Cause of Edema J Clin Invest 25 (1946) 389 —

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
b) Steroide		
Lebennierenrindenhormone (Corticoide)		
Cortison	Cortison CIBA	25 mg/Tabl 10 25 mg/amp
	Cortison Hoechst	5 25 mg/Tabl oder 500 mg/Flasche
	Cortone	25 mg/Tabl
	Incortin Merck	25 mg/Tabl 500 mg/Flasche
	Scheroson	5 25 mg/Tabl 500 mg/Flasche
Hydrocortison	Scheroson Depot	250 1000 mg/Amp
	Ficortil Pfizer	20 mg/Tabl oder 25 125 mg/Flasche
	Hydrocortison CIBA	25 mg/Amp 125 mg/Flasche
	Hydrocortison Hoechst	25 100 mg/Amp 10 mg/Tabl
	Hydrocortone	20 mg/Tabl
Dehydrocortison (Prednison)		25 mg/cm ³ Suspension
	Incortin II Merck	25 mg/Amp 125 mg/Flasche
	Scheroson F	25 mg/Amp 120 mg/Flasche
		20 mg/Tabl
	Decortin Merck	5 mg/Tabl
Dehydrohydrocortison (Prednisolon)	Hostacortin	5 mg/Tabl
	Ultracorten	5 mg/Tabl
	Deltacortril	5 mg/Tabl
	Decortin II Merck	5 mg/Tabl
	Hostacortin II	5 mg/Tabl
Desoxycorticosteron und Verbindungen	Cortelid ®	5 10 mg/amp/Manole 50 mg/Flasche 100 mg Implantat
	Cortemiletten	1 mg/Tabl
	Cortison Glukosid (1 &)	5 50 mg/amp
	Cortiron	5 10 mg/Amp
		1 mg/Tabl 100 mg Implantat
	Doxycamon	1 mg/Tabl
		5 10 50 mg/Amp
	Percorten	1 mg/ling
		5 10 mg/Amp
		100 mg/Impl Tabl
Männliche Geschlechtshormone	Percorten M	25 mg/Amp
	Percorten wasserlöslich	5 50 mg/Amp
	Testosteron und Verbindungen	
	Depovirin ®	50 100 250 mg/amp/Manole
	Perandren	5 mg/Tabl
Testosteron und Verbindungen		100 mg/Impl tabl
		10 25 mg/amp
	Perandren M	50 mg/Amp
	Testosid (= Anertan)	10 25 mg/Amp
		2 5 mg/Tabl
Testosteron und Verbindungen	Testosid Depot	50 150 300 mg/Amp

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
----------------------------------	-------------------------------------	---

IV. Anorganische Verbindungen

*Eisen*in Ferroform zur oralen
Therapie

Ferro Compreten MBK
Ferro 66
Ferrostabil
Rotillen
Ferrophor

22 mg Fe/Compr
31 mg Fe/Pastille
22 mg Fe/Dragée
100 mg Fe/Kapsel
22 mg Fe/Dragée

in Ferriform zur parenteralen
Therapie

Ferris Amphiole MBK
Ferritrat
Ferrolect pro injectioe
Ferrophor

40 mg Fe/Amp
40, 100 mg/Amp
40, 62,5 mg Fe/Amp
40, 100 mg Fe/Amp

Calcium

Calciumgluconat

Calcium „Horm“
Calcium Sandoz

90 mg Ca/Amp
ca 150 mg Ca/Tabl Granulat

Calciumgluconat, lactobionat

Calcium Sandoz

90, 180 mg Ca/Amp

Calciumlaevulinat

Calcium Diasporal
Klopfer

80 mg Ca/Amp

Calciumthiosulfat

Tecesal

250 mg Ca/Amp

Magnesium

Magnesiumthiosulfat

Magnosulf

89, 178 mg Mg/Amp

Magnesiumascorbinat

Magnorbin

32,5, 65 mg Mg/Amp

*Cobalt*komplexe organische Cobalt-
verbindung

Cobaltin forte
Cobalt Nordmark

25 mg Co/Amp
3 mg Co/Amp

Jod

Dijodtyrosin

Dijodtyrosin „Roche“
Agontan

100 mg/Tabl
22, 100 mg/Amp

Kaliumjodid

Compreten kalium joda-
tum, MBK

0,1, 0,5 g KJ/Compr

V. Spezifisch wirksame Verbindungen

Thyreostatische Verbindungen

Methylthiouracil

MTU Bayer
MTU Woelm

100 mg/Tabl
50, 100 mg/Tabl

Propylthiouracil

Propycil

50 mg/Tabl

Diäthylthiobarbitursäure

Thiothy

50 mg/Tabl

Methylmercaptimidazol

Favistan

20 mg/Tabl

Um die Orientierung über die im Handel erhältlichen Präparate soweit sie auf den Stoffwechsel Bezug haben zu erleichtern wurden in der folgenden Liste die biochemischen Bezeichnungen den Handelsnamen gegenübergestellt Von den Mischpräparaten wurden nur die sogenannten B komplex und Polyvitamin Präparate berücksichtigt von den Organextrakten nur die hinreichend standardisierten

Die Zusammenfassung erfolgte in folgenden Gruppen

I Nahrungsstoffe

Kohlenhydrate

Fettsäuren

Eiweiße und Aminosäuren

II Vitamine und vitaminartige Verbindungen

A B C D E K Polyvitaminpräparate

III Hormone und hormonartig wirkende Verbindungen

a) Eiweiße und Peptide

Hypophysenhinterlappenhormone

Hypophysenvorderlappenhormone

Parathormone

Insuline

Schilddrüsenhormone

b) Steroide

Nebennierenrindenhormone (Corticoide)

Männliche Geschlechtshormone

Weibliche Geschlechtshormone 1 Follikelhormon
2 Corpus luteum Hormon

IV Anorganische Verbindungen

Fe Ca Mg Co J (Dijodtyrosin)

V Spezifisch wirksame Verbindungen (soweit nicht unter I—IV)

Thyreostatische Verbindungen

Antidiabetische Verbindungen

Uricosurische Verbindungen

Antilipimische Substanzen

Antikoagulantien und Koagulantien

Diuretische Verbindungen

Weckmittel

Ionenaustauscher

Fermente

Verschiedene Verbindungen

VI Diagnostica

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
----------------------------------	-------------------------------------	---

Antikoagulantien und Koagulantien

Heparin	Heparin Novo	25 000 E/Amp
	Liquemim	25 000 E/Amp
	Liquemim Depot	40 000 E 120 000 E/Amp
	Thrombophob	25 000 E/Amp
	Depot Thrombophob	40 000 E/Amp
	Thrombo Vetren	4000 E/Amp
Heparinartig	Vetren	200 E/Amp
		Substanz 2 mg
	Thrombocid	100 mg/Amp
Cumarin Derivate	Marcamar	3 mg/Tabl
	Sintrom	4 mg/Tabl
	Tromexan	0.3 g/Tabl
Thrombin	Alexan	63 126 E/Amp
	Topostasin	3000 NHE/Flasche
	Topostasin per os	1500 NHE/Beutel
Thrombokinas	Tachostyptan	100 mg/Amp
	Thrombokinas Geigy	10 mg/Tabl
Rutin	Brutan	50 mg/Tabl
		100 300 mg/Amp
	Rutinon	20 50 mg/Tabl
		100 mg/Amp
Protaminsulfat	Protaminsulfat Novo	100 mg/Amp
	Protamin Roche	50 250 mg/Amp
	Protamin Norimark	50 250 mg/Amp

Antipamische Substanzen

siehe unter V (Antikoagulantien) Heparin

Ionenaustauscher

II und K gegen Na (für Na freie Ernährung)	Misoten	10 g/Beutel
Ca gegen II (als Antacidum)	Talimon Neu	0.3 g/Tabl od 50% Granulat

Fermente

Histaminase	Torantil®	5 E/Dragee 1 E/Amp
Hyaluronidase	Apertase®	50 Niskos E/Amp
	Hysmonta	400 IE/Amp
	Kinetin	150 IE/Amp
	Luronase	150 IE/Amp
Pepsin	Citropepsin	0.1 g/Tabletten
	Pepsimuriat	0.2 g/Tabletten
Trypsin	Trypure Novo	50 mg/Amp
Pancreasfermente	Pankreatin	Dragee
	Brunnengraber	Tabletten Dragee Substanz
	Pankreon	Dragee
	Panpeptal	Dragee
	Panzynorm	Dragee

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Vitamin B		
Nicotinsäureamid (Nicotin PP Faktor)	Benicot Nicobion Nicotinsäureamid Bayer	100 mg/ Amp oder Tabl 100 mg/ Amp od 200 mg/ Tabl 0,25 g/ Tabl oder 0,1 g/ Amp
B ₁ (Anserin Thiamin)	Benervit Benerva forte Benerva fortissimum Betabion Betabion forte Betabion fortissimum Betaxin	5 mg/ Amp oder Tabl 20 mg/ Amp od 50 mg/ Dragee 100 mg/ Amp oder 500 mg 100 mg/ Dragee 1 Amp Fl 2 mg/ Amp oder Tabl 25 mg/ Amp oder 50 mg/ Tabl 100 mg/ Amp 500 mg/ Inj gläs 5 50 mg/ Tabl 5 20 100 mg/ Amp
(Cocarbonylase)	Berolas	50 mg/ Amp Paarel
B ₂ (Riboflavin)	Beflavin Lactoflavin Bayer Lact flavin Merck	10 mg/ Amp 10 mg/ Amp 10 mg/ Amp oder Dragee
B ₆ (Adernin Pyridoxin)	Benadon Hexobion	100 mg/ Amp oder Supp 40 mg/ Dragee oder Tabl 100 mg/ Amp oder Supp 40 mg/ Tabl oder Dragee
Panthenol	Bepanthin	500 mg/ Amp od 100 mg/ Tabl 5% Lösung und Salbe
B ₁₂	Cytolon Rubiviten	15 30 1000 γ / Amp 1000 5000 γ / Inj gläs 30 γ / cm ³ (Tropfen) 2 γ / Dragee 15 30 1000 γ / Amp 30 γ / cm ³ (Tropfen) 150 γ 1000 γ und 5000 γ Inj gläs
Folsäure	Folsan	5 mg/ Tabl oder 15 mg/ Amp
B komplex	BVK Roch Polybion	Amp Dragees forte Dragees surup Amp Dragee forte Dragee Tropfen
Vitamin C (L Ascorbinsäure)	Cantac® Cantac stark Cebion Cebion Paste Redoxon Redoxon forte Redoxon fortissimum Vicalit	50 mg/ Tabl od 100 mg/ Amp 200 mg/ Tabl od 500 mg/ Amp 50 200 500 mg/ Tabl 100 500 mg 1 g/ Amp 15 g 50 mg/ Tabl od 100 mg/ Amp 200 mg/ Tabl od 500 mg/ Amp 500 mg/ Tabl oder 1 g Amp 50 200 mg/ Tabl 200 500 mg 1 g/ Amp
Vitamin D		
D ₃	D Tracetten D Tracettes forte Vitamin forte D ₃	10 000 IE/ Tabl 40 000 IE/ Tabl 200 000 IE/ Tabl

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
----------------------------------	-------------------------------------	---

Trope Hormone aus Hypophysenvorderlappen
Antenocorticotrop

Antenocorticotrop
gonadotrop

Acethropan ®	10 2, 40 IE/amp
Depot Acethropan	10 40 IE/amp
ACTH Schering	25 10 25 40 IE/amp
ACTH Schering Depot	40 100 IE/Flasche
Cibaacthen	40 IE/Flasche
Cibaacthen Gel	40 IE/Flasche
Cortiphysion	10 25 IE/amp
Cortiphysion Depot	40 IE/amp
Pretiron	500 ME/amp
Prolan	100 500 2000 IE/amp

Epithelkörperchenhormon

Insuline
Alt Insulin

Parathorm	20 Collip E/amp
Parathormon Vances	40 Collip E/amp

Depotinsulin
Protamin Zink Insulin

Insulin Brunnengraber	40 IE/cm ³
Insulin Hoechst	20 40 und 80 IE/cm ³
Insulin Mack alt	40 und 80 IE/cm ³
Insulin Vances	
Insulin Hrm	
Normal Insulin Novo	

Surfen Insulin

Globin Insulin
kombiniertes Insulin
Depot + Alt Insulin
Kristallinsuspension

Depotinsulin Horm	
Depotinsulin Vances	
klares I Z Insulin	
Brunnengraber	
Depot Insulin Mack klar	1 40 IE/cm ³
P Z Insulin Organon	40 IE/cm ³
Depot Insulin Hoechst	
klar ®	
Welcome	40 IE/cm ³
Di Insulin Novo	40 IE/cm ³
Komb Insulin ®	40 IE/cm ³
Long Insulin ®	40 IE/cm ³
Insulin Novo Semilente	40 IE/cm ³
Lente	40 und 80 IE/cm ³
Ultralente	40 IE/cm ³
7 N Insulin Organon	40 IE/cm ³

Schilddrüsenhormone
Schilddrüsenextrakte

Thyroxin
Trijodthyronin

Thyre Mack	0 1g/Tabl bzw 0 1g Drage
Thyreoid Depert	5 10 30 E/Tabl
Thyreohorm	0 1 mg 3/Drage = 0 5 F
Thyreoidin Merck	40 100 IE/Tabl
Thyroxin Roche	1 mg/Tabl oder amp
Trijodthyronin Hoechst	0 05 mg/Tabl

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Testosteron und Verbindungen	Testoviron	10 20 50 mg/ Amp 100 mg/ Implantat
	Testoviron T	2 5 mg/ Tabl
	Testoviron Depot	50 mg/ Flasche
		50 100 200 mg/ Amp

Weibliche Geschlechtshormone

1 Follikelhormon

Oestradiol und Ester

Depofemur & Follikostid	2 5 5 mg/ Amp/ Manole
Ovocyclin	1 5 25 mg/ Amp 0 05 mg/ Tabl 0 1 1 mg Linz
Ovocyclin M	20 mg/ Impl Tabl
Progynon	1 5 mg/ Amp 10 mg/ Amp
Progynon M	0 1 1 mg/ Dragée
Progynon C	10 20 mg/ Implantat
Progynon Silbe	0 2 mg/ Tabl
Progynon Tropfen	0 02 mg/ Tabl
Progynon Depot	2 mg/ Tube
Progynon Bileosum	2 mg/ Flasche
Progynon B forte	10 40 mg/ Amp 1 mg/ Amp
Cyren A	5 mg/ Amp
Cyren B	5 10 25 mg/ Erefil 0 25 0 5 mg/ Tabl
Depot Cyren	0 5 2 5 mg/ Amp
Oestromon	15 mg/ Amp 1 mg/ Tabl
Depot Oestromon	1 3 mg/ Amp Tropfen 0 35 mg/ cm ³ 12 mg/ Amp

Stilbene

2 Corpus luteum Hormone

Progesteron

Luteon I	5 10 30 50 mg/ Amp
Lutocyclin	5 10 20 mg/ Amp
Lutocyclin M	50 mg/ Amp
Lutren B	100 mg/ Impl Tabl
Proluton	5 10 mg/ Amp 5 10 mg/ Manole 50 mg/ Flasche 5 10 mg/ Amp 100 mg/ Implantat

Progesteronverbindungen

Lutocyclin	5 mg/ Amp
Proluton Depot	60 125 mg/ Amp
Proluton M	10 mg/ Dragées
Proluton	5 10 mg/ Amp
Proluton 1 &	100 mg/ Implantat 20 mg/

Conradl 649
Consen R 446
Consofazio W 50

Cr n M J 503
Croley A I jr 96°
977

Day A I 90°
Davis A M 124
Davison H B 538
Dawson J M P 901
Dawson R M C 679
Day T D 503
Dean R B 933
Deane H W 247
Deane N 933 9 6
Dearborn E H 5 5
Deasy C L 391 39°
393 426 433

Deek W 195 308
Dockett M B 53
Dodds G A 259
Doeden D 372
Doell M C 226
Doerr W 231
Dörzbach E 340 341
Dotan F C 23 25
259 262 265 3 8
Doherty D C 501 5 6
5 8
Dohrn M 5 5
" " "

Cook J W 700
Cook M 234
Cook R H 44 666
Cooke A M 91°
Cooke R F 9 6 963
Cookson G H 765
Conley A L 416
Conon M J 230 417 418
Conon R W 10
Coons A H 394
Cooper G R 4 9 482
Cooper O 128
Copenbayer J H 37
38 264
Copper J 434

Cru ckshank E W H 218
Cubles H 514 506 530
Cullen C L 50 51
Cullen W 553 569
Cull ng W C 176
Cummine H 823
Cunningham I 43
Cony L 706
Cuny S 5 3
Curling T 180
Curran G I 231
Curran R C 507
Curry D M 269
Curtis R H 943
Cush ng H 35

P 14

6 47

Decourt J 851
De mel B 371
De s W P 169
Deitrick J L 54
Dekker C A 506 539
DeLalia O 604
Delbarre E 479
Delbuc C 260 264
Delea E 950 955
Deltuva M 438
Deltour C H 206
Demartini E 949
Dem s D J 21
Dempster E 39°
Den H 247

Den melen C K A van
479
Donath W F 146
Don a b J 191
Donovan P B 255
Doulan P D 284 8
Doran J F 2 0
Dorfman A 331 500
502 50
Dorfman R I 2 6h
666 692
Dorfmler G 5 1 540
Dorman J J 3 1 96
Doster A rtue M P 09
Dottl L D 257

Cornblath M 2 0 271
Cornforth J W 659
Correll J W 663
Corssa L jr 909 970 936

Cronl zer G 54 543

D
o 99

Cottet J 705 706 711
15 716 719
Co Tul F 245
Cotzias G C 986
Coulon A 83
Courcy C de 28°
Couvoulier B 204
Co al M 50
Co lie F I 9 6 963
Co gill C H 15 129
Coa C E 7°
Coyne i 8
Coyne B A 187
Craddock C 830
Craig J W 239
Craig L C 05
Craig W 501
Cramer F 4 6
Crampton C F 94
Crane R K 59
Cravens W W 38° 535

Dameshek W 488 779
801 814 821 823
Damodar an M 396
Dana G W 369
Dane E 649 80
Danforth C H 65 0
Daneil J F 630
Dau ki T S 951 98
Daoud K M 0 J
Darlin S 406
Darlington C 121
Darmady F M 490
Darro I C 313 939
9 6 961 963 98
Das W B 406
Dauben W G 590 630
635 659 660 664
705 06 707 708
Draughtday W H 232
0 271
David G 6
" " 481

Derot M 784
Derrick W J 94
Derr en L 85
Derrica Y 51 5 9
79° 793
Derichlan D G 70
Desnuelle I 384 403
591
Despretz L A 11
Deuel H J jr 541 646
607 600 644 689
Deutsch E 477 834
Deves D L 434
De ey V C 147
Deyss n G 714
Deacono C 792
Diarono C 611
Dile J H 97
Dckens F 4 2 6
277 36 5
Dckle L F N 185 188
Dck r M M 0
Dckin o W R jr 985
Dczfalu y C 50°
Debold W 587 618
Dels O 649 700
Engott 248 249
" " 470

Drachman S R 6
Drager H A 24
Dragstedt C A 674
Drag tedt I R 255 6
Drake T G 905
Dre hsel E 167
Dresel F I B 65
Dryfus J C 733 7 5
Dr i V A 803 805
Dr scoll W E 883
Droese W 150 158
Drucker W H 230
Drum W 814
Drummond W 159
Dry D M 0 5
21° 243 244 245 246
266
Drury T E 62°
Drysdale C R 419 535
Dubach R 8 9 8 2
Dub n A 576
Dub n I 801
Dub n L J 5
Dubnoff J W 117 7
422 423 420 62
DuBois D J 34 3
DuBol F F 0 11 13
4 35 36
3 8 197

39

1

78

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Diuretische Verbindungen Hg Diuretica	Esudron Katonid	43 mg Hg/Amp 10 mg Hg/Tabl oder 39 mg Hg/Amp
	Rediralt	20 mg Hg/Amp oder 32 mg Hg/Dragee
	Salvrgan	38 mg Hg/Supp Dragee 38 mg/Amp
Theophyllin-Aethylendiamin	Euphyllin	0,2% 0,46 g/Amp, 0,1 g/Tabl
Theophyllin-Diäthylendiamin	Deriphyllin	0,4 g/Amp oder 0,1 g/Tabl
Theophyllin-Monoäthanolamin		0,6 g/Supp
Oxyäthyltheophyllin	Xinophyllin	
	Cordalin	0,26 g/Amp
Dioxypropyltheophyllin		0,22 g/Amp oder 0,03 g/Tabl
Theobromin	Theal	0,33 g/Supp
Acetazolamid	Diuretin	0,25 g/Amp oder 0,1 g/Tabl
	Diamax	0,5 g/Tabl 200 mg/Tabl
Antidiabetische Verbindungen		
Insuline (siehe Abschn. IIIa)		
Sulfonamide		
N-Sulfanilyl-N'-n-butylcarbamid	Invinol & Nadison ®	0,5 g/Tabl 0,5 g/Tabl
N-(Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylharnstoff	Artosin	0,5 g/Tabl
	Rastinon	0,5 g/Tabl
Gichtmittel und uricosurische Verbindungen		
Colchicin	Colchicin Comp. retten	1 mg/Comprette
Acetylsalicylsäure	Acidum acetylsalicylicum Aspirin	Substanz 0,5 g/Tabl
Doxo-d-phenylbutylpyrazolidin (Phenylbutazon)	Butazolidin	0,6 g/Amp, 0,2 g/Dragee 0,25 g/Supp
p-Carboxybenzolsulfodipropylamid	Benemid	0,5 g/Tabl
p-Carboxybenzolsulfodipropylamid	Longacid ®	0,25 g/Dragee
p-Carboxybenzolsulfobenzylamid	Caronamid	0,5 g/Tabl
Phenylchinolin-carbonsäure	Atophan	0,5 g/Tabl oder Substanz
Phenylchinolin-carbonsäure-ester	Novatophan	0,5 g/Tabl oder Substanz
	Atophanyl	100 mg/Amp
Hochmittel	Isophen	3 mg/Tabl, 15 mg/Amp
	Pervitin	3 mg/Tabl, 15 mg/Amp
	Preludin	25 mg/Tabl
	Ritalin	10 mg/Tabl

- Franklin W 250
Franks M 203
Frappoli 127
Fraser J 677
Fraser P E 407
Fraser R 181
Frawley T F 260
Fraser A C 588 590
591 594 11
Frazier L E 250
Fredericks J 230
Fredrickson D H 660
666
Freedman L R 252
Freeman H 254
Freeman S 233 710 874
Freinkel N 9 9
Fremy E 383
French E H 259
Frettdorff A W 251
Freudenberg E 891 906
Frey J 918
Freyberg R H 369
Fried J 260
Friedberg F 6 269
Frieden H 1 5
Friedenwald J S 260
265 310 312
Fredgood C E 223 259
Friedk N M 536 678
Friedman A 248
Friedman M 663 66
686 687 710 714
Friedman M 258
Friedman N H 250
Friedrich Feska H 530
Fris Hansen D J 930
931
Frings H D 596
Frohman C E 230 230
244 47
Frommrot C 419 7 0
Fromm F 658
Frommeyer W D 142
Frontal O 80 178
Frujon J S 383 384
Fry E G 245 259 63
64
Fuchs H 441
Fuchs J 35
Fuhr J 30 313
Fukushima D 684 665
Fukushima D K 680
Funk C 178 150 542
Furberg S 319
Furst S S 537
Futcher P H 370
- G
Gaarenstroom J H 269
Gaarielsen L H 899
Gaebler O H 265 268
269 270 272
Gaede K 250 251 256
300 303
Gagne A P 18 40 41 49
Gainsborough H 662
Gajdos A 759 69 770
789 799
Gajdos Torok M 60
770 89
Galan E 986
Galansno G 253 258
27
Gale E F 401 402 403
543
- Galen J
Galla her T 665
Galla her T F 660 664
Gamble J J 658
Gamble J L Jr 939
Garbers C F 658
Garcia J F 844
Garcia O 986
Gardell S 499
Gardikas C 759
Gardner J A 660
Gargall S L 199
Garner H J 220
Garrod A B 553 569
Garrod A E 457
Gatineau C F 85
Gatchell H D 396
Gattermann L 0
Gaucher E 658
Gaud N G 55
Gaud no M 929 930
Gaudry R 434
Gaut R 950
Gauss K 384
Gauthier B 02 703
Gayet R 250
Gay Lussac L J 6 167
Geelmuyden 231 233
Geer W A 255
Gehm E 171
Gelb N C 545
Geger A 243
Gelker E 233 396 399
Geing E M K 686
Geller W 262
Gemml C L 240 244
245
Gemzell C A 260
Gendel B R 830
Genecin A 951
Georgewsky K 196
Geppert J P 6
Geraghty J T 923
Geratz D 407 425 436
437
Gerber A 688
Geren W 549
Gerhardt C 30
Gerharz E 378
Geschwind I I 272
Gershberg H 254
Gessler H 36
Geller H 537
Geyer P P 84
Giacomello 701
Gampalmo A 483
Gibson M H 112
Gibson H 112
Gibson H 499
Gibson I G Jr 199
Gibson I G II 925
Gibson Q H 459 795
Gebach G 963 966
Gerke E von 365 638
Gilbert A 725 75 773
801 805
Gleibst R K 365
Gilder H 768
Glan D R 199
Gliman J 84 858
Gliman T 8 5 859
Gliman A 940 9 5 946
953
Gnatas P 434
Gardet P 899 900 909
Gtelon S 26
Gtin D 458 481 839
- Gltow S 273
Gltter S 251
Gltten W P 318
Glanzmann E 918
Glaenapp I von 407
435 436 437 438
Glaer L 501
Glass G B J 262
Glassman M D 271
Glatzer M 604
Glazko A J 503
Glick D 503 509
Glick F J 618
Glock G E 225 226 227
Gloor U 709
Glyn J H 263
Gmelin L 753
Gobley M 111
Godley A F 205
Göbel O 264
Gofman J W 370 462
463 674 671 676
Gorham R C 142
Gohar H A F 243
Goldberger J 128 140
Goldblatt H 120
Goldfen A 260
Goldfinger J M 537
- Goodland R L 436
Goodpasture W 255
Gopalan C 165
Goranson M S 2 6
Gordon A H 169 446
499
Gordon M 604
Gordon M L 254
Gordonoff T 866
Gorens S W 84
- Grady H J 410 411
Graef A von 200
Grafe E 2 4 43 60
61 25 294 99 30
303 304 3 7 330
Graham D 42
Graham D M 460
Granick S 760 765
768 787 99 837 838
8 0 8 1
Grassman W 455
Grasso T 171
Grauer H 405
Graves R J 180
Gray C H 62 22
804 805
Gray J W 267 273
Gray S J 925 9 8
Grayman I 25
Graymo C N 268
Grayzel H G 307
Greco A J 539
- Greeley P O 218
Green D E 146
403 407 414 416
Green D M 259
Green M H 713
Greenbaum A L 259 260
Greenberg D M 3
246 2 7 264 69 391
396 399 415 881
Greenberg G R 551 53
Greenberg M 255
Greene C H 312
Greene R D 4 5
Green R W 8 8
Greenman L 261 6
Greenstein J H 407 408
Greenwald J 871
Greenwalt T J 7 9
Greep R O 228 67 22
Greer M A 181
Greerman R I 857
Gre J D E 14
Gregor H P 931
Gregorczyk K 6
Gregory R L 54
Greif R L 946
Greif S 310 312
- Grnstein M 67 786
Griola S 410 411
Grodsky G 25
Groebel H 637
Groen J 2 5
Grönwall A 483
Gros P 755
Grondy M 141
Gros C Le 85
Gros J 187 168 169
2189
- Grunberg Mans o M 539
Grundmann E 543
Grell O 466
Guble C J 461 84
Gudent F 551 561
Gulzov M 79 371
Guntler C 406
Guntler H 705 793
Guntler O 347
Guest G M 240 99
Gulan G 776
Gu laume M 5
Gu rard B M 139
Gull W 22
Gul W W 160
Gulland J M 514 5 8
529
Gulbrun M E 441
Gunsasus I C 96 113
147 148 149 407 413
Gurn S 231 44
436 438 537 659 22

Präparateverzeichnis

1007

Wissenschaftliche Bezeichnung	Bezeichnung der Handelspräparate	Form und Inhalt der Handelspräparate
Verschiedene Dehydrocholsäure	Decholin	0,25 g/Tablet 0,5 g/2 g/amp 0,5 g/Kapsel Substanz 2 g/amp 50 g/Tablet 100 mg/amp 10 100 200 mg/amp
Cholin	Cholin Hoechst Cholinchloridum Merck Iturin Sulfactin H mburg Mosafil	
Harnstoff BIL		
Äthylendiamintetra- essigsäures Na Cl		

VI Diagnostica

Bilirubin	Bilirubin H mburg	0,05 g/amp
Bromsulphthalein	Bruthalein	500 mg/amp
Indololphthalin	Hepariol Ca H mburg	500 mg/amp
Indocarmine	Phosphthalin	Substanz
p-Aminohipursäure	Indocarmine Merck	0,01 0,02 g/amp
Natrium	Nitroprussid	20 g/amp

Das Präparateverzeichnis wurde unter Mitwirkung von Herrn Dr. H. D. Frings nach Angaben der pharmazeutischen Industrie zusammengestellt. Um Irrtümer oder zwischenzeitliche Änderungen auszuschließen empfehlen wir die Angaben mit der Roten Liste zu vergleichen.

- Holt L F Jr 603 870 899
 Holten C 24 266
 Holtz P 413
 Holzbauer M 251 259
 Holzer H 101 127 222
 Holzmänn M 96
 Homburger E 153
 Hood D 490
 Hooper C W 709
 Hopkins F G 619
 Hopkins T R 868 877
 Hoppe H E 400
 Hoppe Seyler F 113
 Horecker D L 271 276
 277 238 534
 Hornbostel H 762
 Horowitz N H 41
 Horst W 173 178 179
 190 191 184 203 204
 461
 Horwitt M K 158 229
 247
 Hotchkiss R D A 504
 Hotchkiss R D 514
 Hotta S 231 707
 Hottinger A 468 918
 277 901 904 979 981
 Howell H M 985
 Howland J 470
 Howland L 701 715
 Hsieh C K 447
 Hubbard P 141 657
 Huber C 128
 Huddleston B 239 245
 Hübener H J 282
 Hueck W 880
 Huft J W 125 410 411
 Huft N E 142
 Huft R L 844
 Hugentobler F 478 481
 Huggins R A 245
 Hughes D 228 245
 Hughes H B 713
 Hughes M E 538
 Hughes W L Jr 625
 877 901 904 979 981
 Humphrey L M 251
 Hundley J M 260
 Hungerford H 879 883
 886
 Hunt H 567
 Hunter A 427
 Hunter G D 659
 Hunter S 126
 Huntsman M E 636
 Hunzinger W A 240
 Hurble M 181
 Hurlbert R B 536 578
 Hurley N A 801
 Hurxthal I M 198
 Hussey C A 871
 Hutcheon D F 259
 Hutchinson W C 227
 Hutchison H 181
 Hutchison H E 85
 Huth F J 338
 Hyatt R I 943
 Hyde G W 970 929
 Hyndman O R 40
 Hyman M 879
 I
 Ibrahim J 540
 Hilt A 35 36
 Hingworth B A 269
 Hinderbitzin T 250
 Ingales B 138
 Ingalls A M 70
 Ingbar S H 268
 Inzie D J 237 253 257
 259 260 261 263 264
 265 266 267 271 273
 Ingraham R C 939
 Inhoffen H 619
 Irvin I 710
 Irvine J T 232
 Isaac S B 251
 Isaacs F 230 245
 Isbell H 125
 Isert L T 989
 277 901 904 979 981
 Ivy J H 233
 Iwanoff L 534
 Izzo J L 267
 J
 Jachtorowicz D 220
 Jackson J T 422
 Jackson R S 637
 Jackson R W 260
 Jackson W P L 319
 Jacoby M 254
 Jacobl R 699
 Jacobs J S L 254
 Jacobs W A 519 521
 Jacobsen R P 260
 Jaensch W 140
 Jaffe B 204
 Jaffe M 427
 277 901 904 979 981
 Jan. A 304
 Janney N W 334
 Jansen B C P 146
 Jansen E F 384
 Janssen L W 479
 Jacques P 254
 277 901 904 979 981
 Jenner R 768
 Jenkins D 957
 Jennings H 575
 Jensen C C 263
 Jensen H 255
 Jensen N 299
 Jerchel D 656
 Jersild M 344
 Jervis M A 434
 Jimenez Diaz C 919
 277 901 904 979 981
 Johnson F A 515
 Johnson J E 341 416
 426
 Johnson M T 112
 Johnson R 646
 Johnson R B 225 229
 245 297
 Johnson T B 518
 Johnston C C 710
 Johnston M W 19 243
 264 955
 Johnstone O P 677
 Joiner L E 975 979
 Joliffe N 130 137 155
 Jolles Z F 703
 Jonas H 247
 Jones H B 370 462
 671 676
 Jones H W 371
 Jones M I 410 411
 277 901 904 979 981
 298 302 306 307 308
 317 323 324 327 330
 336 330 331 338 339
 380
 Joule J P 11
 Jurgens R 478 834
 Jukes T H 128 331
 Julien C 508
 Jones M 261 64
 Kahara J J 266
 Kabat E A 493 504
 Kade H 319 310
 277 901 904 979 981
 Kallie L 243 245 249
 277 901 904 979 981
 Kammin C E 245
 Kaplan N O 159 161
 223 246 247 394 319
 Karabinos J A 507
 Karcher H 844
 Karsag L 145
 Karg H 213 214
 Karnell J 470
 Karnik H 470
 277 901 904 979 981
 Katsch G 293 317 37
 348 350 360 363 361
 Katus A A 201
 Katz 307
 Katin D 259 261 261
 Kay L M 303
 Kaye M 264
 Kaziro K 706
 Kearney E H 17
 Keating E R Jr 174
 174
 Keegan P 228
 Keenan H C 70
 Keiding N R 30
 Keighley H 391 397
 476 433
 Keith D 9 418 70
 Keith N M 277 94
 964 968
 Kekwick 464
 277 901 904 979 981
 Kennedy R L 670
 Kennedy T J Jr 914
 967
 Kennen A J 257
 Kent P W 508 509
 Kerr E H 213
 Kerr S E 244 210
 Kerrigan M 216
 Keston S S 223 216 100
 Kety S S 113 190
 Keyes G H 263
 Keymling S 347 364
 Keys A J 58 59 4
 661 662
 Keys M H 661 65
 Keym J A 321
 Kiang S P 261 26 20
 Kibler R F 237
 Kjellev W W 637
 Kiley R F 967
 Kilmer G W 40
 Kilpatrick R 239
 Kimmelstiel P 219 213
 Kimmig J 357 667 668
 Kina h B 267 270
 King B D 195
 King J J 618 700

Autorenregister

Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen Zitationen ohne Literaturhinweis.

[illegible]

Autorensregister

1015

Autorenregister

1011

Brock P 57	Burnell J M 961 962	Carter H B 166	Childs B 755
Brock J 918	Burnett C II 868 901	Carter C E 407	Childs B Jr 1 4 6 2
Brock J F 663	Burr G O 605 677	Carter H L 811 61*	Childs B Jr 1 986
Brodsky W A 951	Burrows B A 266 979	Carter I W 125	Chiu C Y 763
Brody S 29	Burton F 733	Cartwright G E 451	Chios R B 840
Broehner Mortensen A	Burton 789	Casal C 813	Chongcharon Sood
345 550 468 581	Bushey M S 931	Casaret C 747	sarkon 793
Brömel II 403	Buson C 755	Casaret T W 393 61	Christian II A 677
Böh Kahn R II 408	Butenandt A 441 442	Casperston 400 513	Christian W 121 12*
243 248	689 696	Castro Mendoza II 68	Christensen E 677
Brönky D 576	Butler A M 899 953 954	Cateja J F 885	Christensen II 355
Bronte-Schwartz R 663	Butler N 900	Catbarr F I 14 17 377	Christensen W H 278
Brooks C McC 64	Buzard J 549	Caillie F 42	Chu F 478
Brooks L 847 9 5 928	Bjers S O 663 66	Cava er I F 36	Chvostek F 02
Brown 330 957 983	Byron F B 145	Ca allero C 2 1	Cizolotti G 2 4
Broucke J van den 56	Bywaters F G 1 97	Cavalli D 3	Ciotte M 518
Brown D H 710 271		Cavalli D 3	Cla borne H A 840
Brown D M 521 526		Cavalli D 3	Cland nin D R 29
339 539		Cavalli D 3	Claridge C A 725
Brown E 985		Cavalli D 3	Clark D E 255 2 6
Brown G II 252		Cavalli D 3	Clark I 65
Brown G D 536 537		Cavalli D 3	Clark J A 9
538 548		Cavalli D 3	Clark L C 231
Brown H II 654		Cavalli D 3	Clark W M 92 95 739
Brown J 667		Cavalli D 3	Clarke C 639
Brown R A 598		Cavalli D 3	Clarke F 389
Browne J S L 789		Cavalli D 3	Clay R D 490
Brownell K A 265		Cavalli D 3	Clayton R D 251 660
Brooks J 57 58 59 60		Cavalli D 3	Clement F 3 88 893
Bruce H M 867		Cavalli D 3	Clerk J Le 3 3
Bruce H 71*		Cavalli D 3	Cline J K 148
Brückmann G 251		Cavalli D 3	Cloos K 634
Büggemann J 243 246		Cavalli D 3	Cloves O H 1 6 725
Brusch II 553 568		Cavalli D 3	Cloxton H F 51
Brusch J 393		Cavalli D 3	Cobert R 24
Brusch O 510		Cavalli D 3	Cobey F 231
Brul M 862		Cavalli D 3	Cochrane G C 643
Brunk J 77		Cavalli D 3	Cochrane W 293
Brun chwiz A 258 664		Cavalli D 3	Cochrell M C 844
Brust A C 251		Cavalli D 3	Cody G F 925 939 931
Bruton O 458		Cavalli D 3	Codoun A 795
Bryant E E 2 0		Cavalli D 3	Cody S 126
Bube B W 453		Cavalli D 3	Cogswell 67
Buchanan J M 691 53*		Cavalli D 3	Coghlin W 267 2 4
Buchborn 576		Cavalli D 3	Coghlin R D 518
Bucher 659		Cavalli D 3	Cohen B P 397 400
Buchner P 8		Cavalli D 3	Cohen S 518 544 6 3
Buclit 806		Cavalli D 3	Cohn C 36 98
Budrecke P 251		Cavalli D 3	Cohn D J 255
Budolfson J 935		Cavalli D 3	Cohn E J 391 46* 625
Bulet T 93 94 1		Cavalli D 3	Cohn W 420
Buchner F 100		Cavalli D 3	Cohn W F 591 598
Buchner E 103		Cavalli D 3	Congel J R 167
Bued ng J 2 9 247		Cavalli D 3	Colip B T 32
Buell M 196		Cavalli D 3	Colip J B 357
Bürger M 78 188 714		Cavalli D 3	Colman D 671 678
307 308 309 310 317		Cavalli D 3	Colodina M 273 227
397 663		Cavalli D 3	Col with S P 708 445
Buttner II 6 4		Cavalli D 3	Comfort M W 756
Buttrock K 1 0		Cavalli D 3	Commons R R 901 9 9
Buttrock M 181 97 9		Cavalli D 3	Conant J R 854 728
Buttrock W 416		Cavalli D 3	Conard A 2 4
Buttner F 707		Cavalli D 3	Conitzer L 181 185
Buttner J 964		Cavalli D 3	Conley C L 8 9
Burch G J 939		Cavalli D 3	Conn J W 69 773 260
Burch H II 134		Cavalli D 3	61 761 359 365 933
Burch II B 961 966		Cavalli D 3	931 950 863
Burk D 171		Cavalli D 3	Connell W F 185 199
Burk O 93		Cavalli D 3	6 0
Burke W T 20		Cavalli D 3	Conolly J M 391
Burkhardt I 273		Cavalli D 3	
Burkhardt J 137		Cavalli D 3	
Burn J II 759		Cavalli D 3	

Newburgh J H 18 69 73
955

18 69 73

18 69 73

18 69 73

964 266
Nicholas R E H 719
Nichols A V 462
Nichols G Jr 934
Nichols J 961
Nichols N 934
Nickerson W J 2
Nicola P de 479
Nicolai A 573
Nicolaysen R 868
Nichols P 337
Nielsen G H 313
Nielsen H E 131
Nielsen N A 243 245
Nielsen E D 925
Niemann A 641
Niemann C 175 176
Niet A Q 237
Nikkilä L 823 674
Niklas A 394
Nilsson J M 477
Nitz Litzow D 98 98
101 102 102
Nizet A 789
Nocito V 405 407 414
416
Nogales C de 269
Noland J L 680
Nonnenbruch W 489
Noonan T R 393 760
781 787
Noorden C von
239 318 318
377 330 334
Nord F 297
Norman A 708 713
Norris W P 618
Norström A 507
Northrop J H 383
Nothmann W 252
Nothnagel H 561
Novelli G D 159
Nowy H 658
Nusser E 204
Nuttley M L 248
Nuttin M H 394
Nylin G 58

Oswald A 967
Ott M L 503
Ottaway J H 228 246

244 451
Parker M E 739
Perley A 930

Plummer W A 184
Pochin I L 187 905
Pochin J 95

Oakley W 318 319
Oberle E A 461
Oblatt E 982
O'Brien J R P 125
734 750
Ochoa S 94 95 141
148 149 180 184 924
518 606
O'Connor D 169
Ola J M 844
Odeblad L 507
Ole H M 976
Oder M E 505
Oeler G 57
Oeff K 394
Oertling M S 382 426
Ohlsen M A 118
Okamoto K 931

Palmer J W 499
Palmer W W 194
Pangborn M C 611

Peters T 266
Peterson E G 30
Peterson K 344
Peterson R 950

Lopper J 6
Porges O 327
Porter C C 265 650
Porter T 138

0 683
543
140 844
936
484 737
783
75
659 660
762

Larsons H T 138
Larsons H J 905 929
Parsons U 38

File detet
Hilps F S 541
Hilps R 456

Iratt F L 939
Pratt J H 366 59

[illegible]

[illegible]

Salter W T 169
Saltzman A 233

Schmidt F 230 417
Schmidt C 495 544

Seguin S

Semms E S 533 534 538
Simola P ■ 145
Simons A ■
Simpson ■ ■ 253 254
267 268 269 273 567
Simpson M V 392
Simpson ■ A 949
Simpson S L 259
Sims A H 958
Sims P A H 116
Sinclair R C 605 897
Sinclair Smith B C 951
Sjoden J A 723
Sinden K H 370
Sney F M 243 244 245
Singer B 850 885
Singer K 460 725 79
793
Singer M 256
Singer S J 793
Singer T ■ 129 237
Sinkoff M W 261 267
72
Sinsheimer R L 544
Sipenstein M D 654
672 705 706 707 08
708 709 710

Sauer H 250 370

Scholtin W 455

Shaw J H 140 141

Shaw J H 140 141
Shaw J H 140 141
Shaw J H 140 141

Saxton R ■
Sborov V 7
Scapellato I
Schaber H ■
Schachter D
Schade A 46
Schaefer L I
Schaeffer G
Schaff P C
Schaffartzick
Schaffenburg
370

Schapira G
Scharrer B
Scharrer E
Schechter A
Scheele K W
Scheid L 45
Scheidegger
Scheinberg I
195 199

Scheinberg S

Scheitlin L

Schelling H

Schenk R 50

Schenker V

Schepartz B

Scherrer J 54

Schettler G 3

624 661 66

Schless W A

Schiff 180 71

Schiller S 233

Schillert H 871

Schindler O 949

Schisler P 251

Schittenhelm A 540 544

Schlechter P 274

Schlesinger ■ 900 910

Schlesinger H 800

Schliak V 339

Schlichtkrull J 344

Schloerb I ■ 930

Schloss O M 571

Schluskel H 385

Schmeisser M 655

Schmid J 834

Schmid R 765

Schmidt A 399

Schmidt C 6 7 11 96

Schmidt C F 113 195

Seegers W H 894

Seftor S 478

Segal S 245

Segaloff A 261

Segar W T 916 963

Slides D N 972

Sliprandi N 223 246

947

Silveus E 184

Stratkin B 248

Smith S H 867 974

Smolley R E 259

Smolyth C J 569

Smayth E M 501

Snair W ■ 953 267 971

Sachregister

A

Abnutzungsquote der Proteine 377
 Acetalphosphatide 616 617
 Acetat aktives s Acetyl CoA
 Acetessigsäure 230
 — aktive s Acetoacetyl CoA
 Acetoacetyl CoA 167 300 331
 Aceton 230 338
 Acetonkörper s Ketonkörper
 Acetyl CoA 159 160 16 230 238 417
 Acidose 230 947—949
 — diabetische 339 343
 — diabetische Elektrolytherapie 982
 — kompensierte 947
 — bei Nierenversagen 944
 Acidurie paradoxe 946
 Acromegalic 67 70 73
 ACTH 253 254 260 267 263 266 267 72 273
 Acylmercaptane 94
 Adaptive Enzyme 940
 Addisonische Krankheit 949
 Adenin 516 530
 — Einbau in Ribonucleinsäure 537
 Adeninthomethylpentosid 570
 Adenosin 519 570
 Adenosindiphosphorsäure 572
 Adenosinmethionin 427
 Adenosinmonophosphorsäure 521
 Adenosin 2 phosphorsäure 521
 Adenosin 3-phosphorsäure 521
 Adenosin 5 phosphorsäure 521
 Adenosintriphosphorsäure 527
 — Ausbeute bei Atmung und Glykolyse 111
 — bei Diabetes 223 230
 — als Energieüberträger 93 94
 Adenylsäure s Adenosinmonophosphorsäure
 Adenylsäure a s Adenosin 2 phosphorsäure
 — b s Adenosin 3 phosphorsäure
 Adenylpyrophosphorsäure s Adenosintriphosphorsäure
 Adipositas dolorosa 72
 Adrenalektomie 219 259 262
 — Einfluß auf Zuckerstoffwechsel 234
 Adrenalin 254 439
 Adrenochrom 439
 Adrenosteron 654
 Äpfelsäure 474
 Athanolamin 413 615 s auch Colamin
 — Stoffwechsel 677
 Ätiocholan 654 695
 Ätioporphyrin 726 727 779
 Afermentie 78
 Afibrinogenämie 878
 Agammaglobulinämie 458 475
 Agarmethode 481
 Agmatin 413 431
 Akatalasämie 459
 Aktives Acetat s Acetyl CoA

Aktive Acetessigsäure s Acetoacetyl CoA
 Aktives Methionin 427 570
 Aktiver Transport durch die Zellmembran
 — für Elektrolyte 976
 — für Glucose s Glucose transport
 Akutes Phasenglobulin 464
 Alanin 406 414
 β -Alanin 413 542
 Albinismus 487
 Albumin 466
 Albumin γ 874
 Aldosteron 654 949
 — Abbau 644
 Aldosteronausscheidung
 — bei Herzkrankheiten 995
 — bei Leberkrankheiten 985
 — bei Nierenkrankheiten 985 986
 Aldosteronismus 950
 — sekundärer 995
 Alkal reserve 943
 Alkalose 917—949
 Alkaptonurie 435 436 486
 Allantoin 517
 Allantoin säure 517
 Allocholesterin 652
 Allopregnan 654
 Alloxan 737 751
 Alloxandibetes 234 250 256 263
 — Glykogengehalt der Leber 237
 Alloxazin 93 185
 Altersdiabetes 248
 Altinsulin 337
 Amaurotische Idiotie infantile 644
 Amicetin 518
 Amidbindung in Gallensäuren Hydrolyse 713
 Amino Bildung im Körper 413
 Aminoacidurie 489
 — pränatale Formen 444
 — renale Formen 445 897
 Aminoacylsäure 415 420
 Aminoacylinsäure 433
 γ -Aminobuttersäure 413
 5-Amino-4-imidazolecarboxamid 535
 5-Amino-4-imidazolecarboxamid ribotid 532
 β -Aminolobuttersäure 542
 4-Aminolobuttersäure 764 765 766 787
 Aminopolypeptidasen 381
 Aminopterin 535
 Aminosäuren
 — Abbau des stickstofffreien Restes 417
 — Austausch in Organproteinen 390
 — Bedarf 381
 — Beeinflussung durch Vitamine 397
 — Bestimmung 445 466
 — Decarboxylierung 413
 — Desaminierung 404ff
 — Einbau in Proteine 391 39

Aminosäuren essentielle 380ff
 — glucoplastische 264
 — in Organen 386ff
 — im Pfortaderblut 385
 — im Plasma 385 386
 —, Synthese 225
 Aminosäurenausscheidung 417ff
 — bei Rachitis 983
 — Störungen 444 s auch Aminoacidurie
 Aminosäureoxydase 405
 Aminosäurebildung bei Diabetes 233
 Ammoniakbildung in der Tubuluszelle 946
 Amyloid 463
 Amyloidose 830
 Analbuminämie 459
 Anämie 789 792
 — aplastische 783
 — Cooleysche 790 791
 — drepanocytaire 793
 — bei Eisenmangel 789
 — hämolytische 797
 — chronische 798
 — ohne Ikterus 799
 — Mittelmeer- 790
 — perniziöse 783 789
 — Sichelzellen 792
 Androstan 654 695
 Androstendion 654
 Androsteron 654
 Anpurin 448 518
 — Antimetaboliten (Antivitamin) 151
 — Belastungstest 151 158
 — Mangel experimenteller 152ff
 — Physiologie 143ff
 Aneurincofermente Stoffwechsel 148
 — Struktur 147 148
 Aneurinpyrophosphat 147
 Angiopathia diabetica 305
 Anhidrosis erworbene 51
 — psychogene 51
 Anorexia nervosa 81
 Anthranilsäure 441
 Anthropocholesterolsäure 688
 Antidiabetica orale 743 757
 Antidiurese 951
 — Versagen bei Diabetes 881
 Antidiuretisches Hormon 951
 — bei Wasserintoxikation 955
 Antifibrinolyse 825
 Antifibrinolyse 813
 Antifibrinolysekinase 875
 Antihämophilus Globulin 816 819
 Antihypertensivfaktor 813
 Antiketogene Stoffe 231
 Antikoagulantien
 — und Blutungsneigung 878
 — Nachweis 823
 Antikörper 475
 Antikomplement 478
 Antimetaboliten s bei den einzelnen Substanzen
 Antithromboplastin 824
 Antithrombin 477 824 879

Pr usnitz W 2
 Fre lee T C 9 a 923
 Freist d M C 94
 J r e H I 81
 Lee A L 45 409
 Prie W H 208 215

R g t r l l 8
 Reinhardt H 7 76 9
 Re hard I 40 110
 111 532 511
 R l l e r F 153
 Re l e r T 3 9

Rol rd I 8
 R l e r t 8 8 8
 Tol e r n J 8 239
 Rob r t n M 26 3
 Rob r t H H 273
 Rob n e n A H 50

Rowe F J 2
 Rowe C 3 9 420
 Rowe J 8 810 9 4 91
 Rowe O A 8 8
 Row s R 8 921
 Ro t Fancill A 1
 Ro e r H J 111

Q
 Quadbe H C 201
 Q a t e l J H 424 6 8
 Qu ne L P I e 250
 Qul k A J 813 8 1
 Qui ke J 93

Re nen un t A 130
 Re ner M 450
 Reinhardt W O 17
 550 610 63
 Re n l e r F 609
 Re e t J 7 6
 Re s R 265
 Re s R S 8

Ro le J 164 169 1 1
 1 2 06 733 733 31
 75 9 9 793
 Ro e l e M 265 40
 R h L W 1
 Rod e L
 R l e r u 2 R 1 263

Rothste n M 411
 Rottenberg M 0 04
 R t t e r W 209
 Ro ighlon J J W 8
 R ubi A 6 0
 Rou s P 7
 Rou s G 5 9
 Rou s W 331 4

R
 Raab A I 649
 Raab W 900
 Rab nowitz I J M 3 7
 Rab nowitz J L 931 859
 Racheit J R 620 423
 Racker E 97 224 225

Re n n h a n p F 6 1
 Renolt A E 28 9
 233 2 6 7 9 2 0
 912 13 1 96
 263

R e r i g u e M n J L 66
 R e J H 93
 J A K 48
 R e t 1
 R o e t r l 1
 R o g e r H J

Roy I 603
 Ruben J A 201
 Rubin L 40
 Rubin M J 6
 Rul n M 1 9
 Rubner W 1 9 11
 12 11 27 19 9 93
 94 42 43 9 3

Racke 334
 Radcliff J 256
 Rad n N 761 773
 Raffay A 138
 Raan C 949
 Ragrin J O 273
 Rall J F 174
 Rall T W 92 596

Re s u C 00
 Re s s l e r C 42
 Re ver d n A 180
 Re ver d i n L 18
 R e F A H 61
 Rich A R 26 4 104

R h d e P 4 9
 Roho t K 101
 R h r a c h e r T 6
 Poka J 39 4 4
 J 1 6 137
 Roka 8 8 9

Ratney H 1 938
 Ratnolp A M 69
 R d y H 138
 I saamen H 11
 R t e f f 1 159
 J u H L 606
 Ruh n e t r o t h I 4 8

Rall J P 165
 Raubert I 89
 Ran os R 269
 Ramsay A J 962
 Rance C I 8 6
 Randall H T 930 962

Richa r d s A F 1
 Richards D J 2 3
 185 198
 R c h a r d o n h C 953 2 1
 Richn ond J L 76
 Ricketta H 7 994

Rol l M 2 6
 J H o o d H 711
 R m a n o A H
 R n a n o t t I H 680
 R n e M 2 2
 R m l a 6 2 2 474
 Ro n e r F 86 919

Rund I 487
 Rundles H W 14
 Rund s W 4 9
 Ru ge W 5
 R u l J H 46
 Russel A 8 1 8 64
 11 61

F H von 921
 I edermann C 1 6
 Reddi K 507
 Reddy W J 9 0
 Reed R 501

Robbins I W 405
 Roberts I I e 1 1
 Robert H H 841
 Roberts h F 94
 I l e r t L J 1 4

0
 I o s e m a n H H 1 214
 I o s e m t r i A 9 9
 I o s e n t i a l O 3
 H F 60

Saf zoon K 1
 67 04
 S a l n o n R 311
 S a l t e r J M 111
 9 0 9 1 314

[illegible]

- Ferritin 460 793 838
 Fett, vgl. auch *Fettsäuren* sowie die einzelnen Lipide
 — Abbau 263
 — Bildung aus Eiweiß 19
 — Bildung aus Kohlenhydraten III 244
 — Biosynthese 705 706
 — Biosynthese bei Diabetes 222
 — chemische Hydrolyse 587
 — Gehalt des Körpers 58 59
 — Geschichte der Chemie 583
 — Intermediärstoffwechsel 605 ff
 — Transport im Plasma 768 595 ff
 Fettdepots Beteiligung am Stoffwechsel 605
 Fettgewebe und Fettansatz 70
 Fettleber 633
 Fettmahlzeit Plasmafette nach 585 598
 Fettesorption 588 ff
 — Störungen 59
 — Verteilungshypothese 590
 Fettsäuren vgl. auch Fett
 — Abbau bei Diabetes 230 238
 — Biosynthese 74 75
 — Biosynthese bei Diabetes 245 247
 — Dehydrogenase 605
 — einfach ungesättigte 585
 — essentielle 586 605
 — fermentative Hydrolyse 587 588
 — gesättigte 584 585
 — Intermediärstoffwechsel 605 ff
 — Isomerie 586
 — Jodzahl 586
 — mehrfach ungesättigte 585 627
 — Resorption 589 ff
 — Schmelzpunkt 584 585
 — Struktur 584
 — tabellarische Zusammenstellung 585
 — Vorkommen 585
 Fettsucht 593
 Fettsucht 57 ff
 — cerebrale 65
 — Definition 57
 — und Diabetes 66
 — Diagnose 72
 — Eiweißstoffwechsel 69
 — und Energiebilanz 60 ff
 — erbliche 65
 — glucostatischer Mechanismus 69
 — Grundsatz 60
 — bei Hydrocephalus internus 65
 — und Hyperadrenocorticismus 68
 — und Hyperinsulinismus 68
 — hypogentale 67
 — und Hypophyse 68
 — hypothalamische 64
 — und Hypothyreose 68
 — klonische 67
 — Klinik 72
 — Körperbau 65
 — Kohlenhydratstoffwechsel 69
 — bei Kraniohypophyseom 66
 — Lipomatose 71
 — Prognose 73 74
 — psychogene 65 66
 — regonäre 71
- Fettsucht und spezifisch-dynamische Wirkung 61
 — Therapie 74 75
 — und Umweltfaktoren 65
 — Wirkungsgrad der Muskelarbeit III
 Fettverbrennung
 — bei Cholesterinmangel 636
 — und Lecithin 636
 Fettverteilung am Körper 66 67
 Fetuin 465
 Fibrinbildung 803
 Fibrinogen 816
 Fibrinogen D 823
 Fibrinogenmangelkrankheiten 828
 Fibrinolyse 825
 — und Blutungsneigung 809
 Fibrinolyse 478
 Fibrinolyse 825
 Fieber 46
 Flavadenindinucleotid 98 523 5 4
 Flavinofermente
 — Stoffwechsel 137 138
 — Struktur 137 139
 Flavinofermente
 Flavimononucleotid 98 136
 Flotation 46
 Flüssigkeitsabteilung extracelluläre 92, s. auch extracelluläre Flüssigkeitsabteilung
 — interstitielle 924 s. auch interstitielle Flüssigkeitsabteilung
 — intracelluläre 905 s. auch intracelluläre Flüssigkeitsabteilung
 Flüssigkeitsverteilung 927
 Fluoreszenz der Porphyrine 749
 Fluoreszenz 23
 Fluoridbindung 232
 Fluorocorticosteroide 260
 Fluß 906
 Föllingsche Krankheit 487
 Folsäure 518
 — Antimetaboliten 535
 — und Methioninstoffwechsel 424
 Formamidoglutaminsäure 403
 Formolreaktion 455
 Formylasparaginsäure 409
 Formyl CoF 532
 Formylglutaminsäure 409
 — N Formylglycinamidobiotin 532
 Formylkynurenin 440
 Formylneobiotinsäure 746
 Freie Energie s. Energie freie
 Fröhlichsche Krankheit 67
 Frösteln 48
 Frostbeule 49
 Fructokinase 239
 Fructose 238 ff
 — bei Coma diabeticum 239
 — Einfluß auf diabetische Acidose 239
 — als Ersatzkohlenhydrat 239
 — im Sperma 238
 — Stoffwechsel bei Diabetes 240
 — Stoffwechsel unter Insulin 239 240
 — Verwertung 239
 Fructose-1,6 diphosphat 238
 Fructose 5 phosphat 238
 Fumarsäure 424 436
 Fumarylacetylacidsäure 438
- Gärung 224
 Galactosediabetes 299 445
 Galactosurie 491
 Gallenfaktor 779
 Gallenfarbstoffe 757 774 775 778
 — Serum 754
 — Stellungsisomerie 743
 Gallensäuren s. auch Gallen saure
 — Abbau und Darmflora 713
 — Bestimmung 705
 — Darstellung 704
 — enterohepatischer Kreislauf 710 713
 — Extraktionsmethoden 705
 — hepatischer Ursprung 709
 — hydrotrope Wirkung 711
 — Infrarotspektrum 704
 — Isomerie 695
 — Konjugation 709
 — Mylische Reaktion 705
 — Oberflächenspannung ihrer Lösungen 702
 — Reaktion nach Hay 705
 — Rolle bei der Fettesorption 589 590 593
 Gallensalze 756 777 800 802 803, 804 s. auch Gallensäuren
 — Degeneration der Zellen durch 716
 — hämolytische Wirkung 714
 — Resorption 715
 Gallensercretion 712
 Gallensteine 715
 Gallenwegverschluß 717
 Gammaglobuline
 — und Plasmasen 4 6
 — Verhalten bei verschiedenen Krankheiten 472 473
 Gangliose 821
 Ganglioidosen 844
 Gargoylismus 491 644
 Gasanalytische Calorimetrie
 — geschlossene Systeme 26
 — offene Systeme 28
 Gase physikalische Eigenschaften 13
 Gauscherische Krankheit 638 ff
 — chemische Befunde 638
 — Klinik 640 641
 Gauscherzelle 639
 Gegenregulationsdiabetes 220 223 228 260 91
 Geißbildung Serum 483
 Gene
 — und Enzymsynthese 388
 — und Proteinbiosynthese 457 485
 Gerinnungsfaktoren
 — Abbau in vitro 832
 — Abbau in vivo 831
 — Biosynthese 831
 Gerinnungshemmung 824
 Gerinnungsschäden Untersuchungsverfahren 822
 Gesamtkörperwasser 928 931
 Geschichte der Stoffwechselkorrektur 11
 Gewebstoffwechsel und Körperoberfläche 29 ff
 Gewogene Kost 51
 Gicht
 — Arthritis urica deformans 566
 — atypische Verlaufsförmigkeit 567

Autorenregister

Snapper I 479 677	Stare F J 51 81 42	Strang J M 0	Talbot N R 261
Snedecor J G 234	863	Strauss M B 198 951 961	Talbot J H 50 519
Snell H 737	Starkenstein F 475	Strecker A 611	567 569 575
Snell E E 404 421 535	Starklin L H 983 984	Strecke J J 251	Tallqvist 759
Snell G D 70	Starr P 182 184 206	Streichler J A 385 397	Talman E F 68
Snellman O 305	Staub H 79 329 339	Strickler N 514 526 539	Tamplin A 624
Snook J F 397 398	Staudinger H 129 655	Strick H 294	Tanaka T 426
Snowman R T 810	681 689	Strasser B 467 621	Tani H 265
Snyder A I 349	Stead A Jr 133 184	671 676	Tanner W F 128
Sobel A E 684	199 934	Strisower E H 218	Tarchanoff J von 773
Sobel F H 954	Streaman S D 202	229 234 239 42 245	Tarver H 244 252 392
Sobel H A 403 409	Stears J C 213	Ströbele R 135	415
Sootbeer F 510	Steberl E A 540	Ströminger J L 500	Tat R J 779
Soknoff L 195	Stecher R M 569 679	505 536	Tata J 172
Solomon A H 830	Steele J M 59	Strong F M 134	Tauron A W 168 171
Solomon W M 569	Steenbock H 649	Strong S W 128 140	Taveau H 703 711 717
Sol A 259	Steenburg R W 929	Strub J H 536	714
Romerville W 665 967	930 936	Strübing 794	Taylor F R 138
974	Steeple G L 255	Struer H 96 98 101 102	Taylor J P Jr 383
Romogyl M 254 259	Stefanini M 814 814	Strusold H 130	Taylor N R 771 870
Ronek C E 471 480	815 81 817 818 819	Struel L 42	871 880 940
Sonderhoff R 648	821 823 8 830 831	Stubbsauth K 69	Taylor R D 288
Sonoberg M 270 272	832	Stumm E H 50	Taylor R M 243
Sondak M 230	Stefano V d 934	Sturm A 177 184 194	Taylor H 188
Soret 749	Steigwald H 250	SubbaRow Y 10 522	Taylor W E 616
Sorge H 489 597 701	Steigerwald F 327	Subrahmanyan V 146	Taylor W J 257
Sork Matter H 378 407	Stein W H 445 446	Suda V 436	Tecce G D 838
Sorkin S 218 219 228	Steinberg D 600	Sumari I 789	Tecce T 834
237 243 245 247 250	Steiner M M 1	Suzuki K 536	Tellim G 677
264 291	Steiner P 30	Suzuki K 436	Temporeau C F 254
Sourd M L 784 786 787	Stielok J A 427 423 424	Sullivan V 181 206	Ten-CT 231 238 237
Southworth J L 955	Stellweg K 20	Sullivan W J 944 96	243 244 247
Spang K 199 201	Stenstrom N 199	Sumnerwell W N 436	Teplý L J 441
Spang J F 398 408	Stropp W 135 137 144	Summers V K 82	Tepperman J 64
Spector L 410 411	147 148 150 151 156	Sumner J D 9	Terheerbrughe A 57
Spel P 273	161 166 642 648	Sunder Plasmann L 385	Termer C 405
Spencer A G 962	Sterling K 925 928	Sutherland L W 258	Terrone E F 378
Spencer H J 17	Stern J R 94 95 160	258 259 364	Terry M L 574 881
Sperry W M 72 822	230	Suzuki S 619 633	Terry R 710
851 712	Stern H G 455	Svec M 233	Teske R 437
Sperli L 232	Sternlieb J 256	Svedberg T 455 793	Testa P 240
Spiegelman S 398	Sternram L 394	Svennison S L 749	Texidor T A 245
Spiermann W 250	Stetten D 225 230 2	Svennerholm L 619	Thacker C W 592
Spes T D 128 130	260 264 26 266 110	Svensson II 462 623	Thannbauer S J 10
323 142 143 154 159	411 415 545 568 549	Swadesh S 245	85 85 91 129 122
Spiller R C 164	459 561 605	Swahn B 463 600 601	234 240 249 363 514
Spirito D N 271	Stetten R R 240 405	623 624 661 662	520 521 526 578 530
Sprague R C 253 261	426 441 442 515	Swain R E 421	531 539 540 544 547
282 265 987	Stevens C E 379	Swann R C 975	545 550 558 562 564
Springell P H 403	Stewart L P 251	Swenson A 243 747	569 570 573 577 588
Springson M B 378 392	Stewart C 423	Swieten G van 433	599 601 602 607 611
393 415 834	Stewart W B 810	Swoboda W 913	614 616 617 618 620
Spring H 671	Steyn Larve F 1 148	Swyer G I M 269	612 622 623 621 631
Quires R D 962 938	St. Georg 661 686	Sydenham T 634 537	635 639 640 641 643
977	887	557 543 564 569	644 658 663 664 665
Sere P A 707	Stimming H J 864	Sylvén B 303 508	666 667 670 671 679
Stacey M 508 509	Stirn A J 269	Sylvest O 545	677 678 689 693 707
Stacy Dunne M I 950	Stitt F 49	Szege C M 268	708 713 744 747 748
Stadelmann E 773	Stodard J L 6 2	241 J 19	735 782 783 800 803
Stade W C 228 245	Stoek C 489	Szent György A 135	803 879
247 249 255 271	Stoek H L 2 5	84 (a) J D M 256	Thatcher J S 265
Starek G 308 309 310	Stoetter Joz	Tabor H 427	Thayer K 41 47
Stallord R M 260	Stokinger H I 764	Tager B N 185	Thayer S A 260
Stahl G E 4	Stokstad E L R 54 514	Tager J J 397	Then Bernh H 293
Stamm A 631	Stokyn B 251	Tajner J J 479	Thorell H 95 135 136
Stammier U 631	Stoll W 251	Talor R M L 176	149 400
Stamphill H 250 251 674	Stolte K 345 3 3	Talor N H 176	Thierfelder H 622 644
Stannbury J B 169 170	Sto C D 642	Talor N H 176	Thierck J D 541
181 205	Stone H H 208 62	Talor N H 176	Thierck M 259
Stangler G 730	Storcy I I F 30	Talor N H 176	Thijse O I tea 480
Stanley R 3 441	Stolz E 229	Takahara S 459	Thimann E V 919
Stanley W M 181 206	Stoudt F H 211 67	Takase G 223	Thomas A 244
660 664 667	Stowers J M 4 661	Takeda Y 436	Thomas F H 769 789
Stanton E H 316	884 809	Takemura K H 659	Thomas H 658
Staple C 684	Stoyanoff A 712	Tallot N 874 881	Thomas K 378
Stapleton T 960 901	Streck E 60	553 354	Thompson H E 804
971	Streich R 814		

- Hämoglobin a₂ 92
 Hämoglobin a₁ 79^o
 Hämoglobin a₁ 79^o
 Hämoglobin C 793
 Hämoglobin D 793
 Hämoglobin F 775 793
 Hämoglobin F 791 92 93
 Hämoglobin f 792
 Hämoglobin P 775
 Hämoglobin S 792 93
 Hämoglobinurie 797 798 799
 — paroxysmale 798
 Hämolyse 787 796 798 799
 — und Gallensalze 714
 — durch Toluylendiamin 7 3
 Hämolyse 798
 Hämolytischer Ikterus 801
 Hämolytische Anämie 797
 — ohne Ikterus 799
 Hämolytischer Ikterus und Eisenstoffwechsel 851
 Hämolytische Krankheit der Neugeborenen 801
 Hämophilie 458 821
 Hämopyrin 729
 Hämopyrin-carbonsäure 728
 Hämoxidurie 798
 Hämoxidurie 833
 Hämoxidose der Lunge und Eisenstoffwechsel 855
 Hanotische Krankheit 80^o
 Haptoglobin 464
 Harnbildung 931
 Harnindikan 44^o
 Harnsäure 931 518 s auch Urat
 — Ausscheidung bei Gicht 559 560
 — Ausscheidung im Magen-darmkanal 519
 — Ausscheidung durch die Niere 550 551
 — Bestimmungsmethoden 545
 — Biosynthese 548
 — Biosynthese bei Gicht 547
 — Biosynthese bei perniziöser Anämie 547
 — Biosynthese bei Polycythämie 547
 — Clearance 550
 — Clearance bei Gicht 559 560
 — endogene 545 548
 — endogene bei Gicht 558
 — exogene 545
 — exogene bei Gicht 559
 — im Plasma bei Gicht und Leukämie 548
 — im Plasma bei Gicht und Leukämie 548
 — Bedeutung 571
 — pool 550 551
 Harnstoffbildung 409 ff
 — bei Glykogenese 237
 Harnstoffzyklus 410
 — und Pyrimidin-stoffwechsel 411
 Hautfalten cke 57 58
 Hautkrankheiten und Plasma-proteine 471
 Hauttemperatur 40
 — und Umwelttemperatur 39
 Hautveränderung bullöse 783
 Heberdensch Knoten 555 556
 Hefesäure 521
 Hemmkörperhämophilie 477
 Heparin
 — Chemie 507
 — Physiologie 508
 — Wirkung auf alimenter Lipidämie 496
 Hepatitis 717 805
 — epidemische 802
 — seröse interstitielle 805
 Hereditäre Sphärocytose und Eisenstoffwechsel 851
 Heringscher Kanal 803
 Herzversagen Elektrolytgehalt der Muskulatur 989
 Hexokinase
 — bei Diabetes 228
 — Hemmung 235 255 259 266
 — und Insulin 245
 Hibernetica 47
 Hippurinsäure 653
 Hippursäure Synthese 397
 Hirnsprünge Krankheit 796
 Histamin 415 419
 Histidase 426 427
 Histidin 426 428
 Hitze Anpassung 51
 Hitzekrämpfe 50
 Hitzschlag (Hitzepyrrexie) 50
 Homocystein 116 420 421 423
 Homocystinsäure 436 466
 Homoprotocitronensäure 439
 Homoserin 416 421
 Hormonphase des Jodstoffwechsels 179
 Houssay Effekt 267
 Houssay Tier 255
 Hunger 63
 Hungerdiabetes 120 235
 Hurler-Pfaundersche Krankheit a Gargylismus
 Hyaluronidase 501
 — Bestimmung 502
 Hyaluronsäure 499 ff
 — Biosynthese 500
 — Chemie 499 500
 — Physiologie 503
 Hydrantoin-4-essigsäure 333
 Hydroa vacciniforme 783
 Hydroalcoylperoxydase 773
 Hydrocortison 253 262 s auch 17 Oxyaceticsteroid
 Hydroelektrolyt 614
 Hydrostatischer Druck 906 s 7
 Hydroxylapatit 805
 Hydroxymethylcytosin 518
 α-Hydroxy β-methylglutarsäure 659
 Hydroxymethylneoxanthin
 rubinsäure 744
 Hydrocholsäure 698
 Hydroxycholsäure 698
 Hyperbilirubinämie 803 804
 Hypercalcämie 872
 — und Tumoren 901
 — und respiratorische Acidose 901
 Hypercholanämie 714
 Hypercholesterinämie 6 0 671
 — und Vanthombildung 667 668
 — und Arteriosklerose 675
 Hypercholesterinämische Vanthomose 666 ff
 — Gefäßveränderungen 668
 — Therapie 669
 Hyperetnie und Plasmaproteine 477 486
 Hypergammaglobulinämie 47
 hyperglycem c glycogenolytic factor 256
 Hyperglykämie 218 221 232
 258 260 261 262 s auch Blutzucker
 Hyperinsulinismus 256 363
 Hyperkalcämie 861 s auch Kaliumvergiftung
 — Elektrocardiogramm 866
 Hyperlipämie
 — alimentäre 597 598
 — und Blutzucker 603 60
 — Definition 595
 — und Diabetes 604
 — Differentialdiagnose 601 602
 — bei der Etablierung 599
 — Gefäßschaden 601
 — idiopathische 602 603
 — und Pancreatitis 604
 — bei Nephrose 599
 — Retentionstyp 598
 — Transporttyp 598 599
 — Vanthombildung 600
 Hyperparathyreoidismus 890
 — akute Form 893
 Hyperplasie medulläre 783
 Hyperproteinaemie essentielle 473 474
 Hyperthyreose s auch Schilddrüsenkrankheiten
 — Ätiologie 190
 — Allgemeine Behandlung 907
 — und Hypercalcämie 901
 — Klinik 200 ff
 — Körpertemperatur 193
 — Pathologie 190
 — psychisches Äquivalent 907
 — Stoffwechsel 184 ff
 — Therapie 904 ff
 Hyperuricämie familiäre 569
 — renale 561
 Hypervitaminose A 683
 Hypervitaminose D 913
 Hypocalcämie 87
 Hypocalcämie 270 271 2 4
 347 s auch Blutzucker
 — durch Insulin 242 243, 254
 — nach Magenoperationen 256
 — Spontan 361 362
 Hypokalcaemie 861
 — und Elektrocardiogramm 863
 — Muskelkrampe 864
 Hypoparathyreoidismus 908
 — bei Nierenversagen 908
 Hypoparathyreoidismus 908
 — Therapie 905
 Hypophysektomie 262 907 271
 74
 Hypophysennekrose 274
 Hypophysenvordrillappen 273
 — bei Diabetes 219
 — Überproduktion des somatotropen Hormons 267
 Hypophysäre Achse s
 Hypoproteinämie 466
 — und Kaliumhaushalt 830
 — essentielle 471
 Hypoproteinose 80
 Hypotaurin 419
 Hypothermie s auch Unterkühlung
 — künstliche 47
 Hypothyreose s auch Schilddrüsenkrankheiten
 — Grundsatz 183
 — Herzmuskel 183
 — bei Hypothyreose 181
 — Klinik 186
 — Pathologie 180 ff

Ketonämie 232 271
 Ketonkörper (Acetonkörper)
 230 302 324
 — Bildung 265 268 607
 — Bildung bei Diabetes 231
 ,ketoplastische Aminosäuren
 230
 Ketoreduktase 222
 11 Ketosteroid 263
 17 Ketosteroid 654 684
 Ketothiolase 222
 Kimmelstiel Wilson Syndrom
 313
 Kitol 657
 Kleesalzvergiftung 307
 Kilmakterium 273
 Knochenbildung 883 884
 Knochengranulome xanthoma-
 töse s. Schüller Christian-
 sche Krankheit
 Knochenresorption 831
 Knoop Lynen Cyclus 180 606
 Körperbau und Ictus 65
 Körperfehl- und Nahrungs-
 sammensetzung 587
 Körpergewicht und Fettsucht 59
 Körperoberfläche
 — Bestimmung 33 ff
 — und Eiweißsynthese 31
 — und Gewebstoffwechsel 99 ff
 — und Grundumsatz 28
 Körpertemperatur Regelung 38
 Kohlendioxyd
 — Ausscheidung 23
 — und Bicarbonatdruckresorp-
 tion 940 941
 Kohlenhydrate
 — Bilanz 328
 — Bildung aus Eiweiß 19
 — Bildung aus Fett 19
 — Bildung s. auch Glucoseo-
 genie
 — Oxydation 227
 — Stoffwechsel bei Fettsucht 63
 — Toleranz 255 327
 — Toleranz bei Hunger oder
 Fettkost 220
 — Umsatz im Dickens Horek-
 er Cyclus 225 228
 Kohlenmonoxydhämoglobin
 733 751 752 753
 Kohlenmonoxydvergiftung 118
 Kohlensäureanhydrase 772 944
 Kollagenkrankheiten 504
 Kombinationsinsulin 343
 Komplement 478
 Koprostan 652
 Koprostanol 652
 Koprostanon 652
 Koprosterin 652
 Kreatin 116 430
 — Biosynthese 116 430
 — Stoffwechsel bei Hypothy-
 reose 185
 Kreatininbildung 430 431
 Kretinismus 181
 Kryoglobulinämie 483 830
 Kryoglobuline 458
 Kryptopyrrol 728
 Kryptopyrrolocarbonsäure 728
 Kryptoxanthin 656
 künstliche Niere s. Dialyse
 extracorporale
 Kupfer bei Hämoglobinsynthese
 768
 Kynurenin 440 441
 Kynurensäure 441 440

L

Labiles Eisen 759
 Labiler Faktor der Blutgerin-
 nung 816 819
 Lactation 272
 Lactochrom 135
 Lactoflavin 232 s. auch Riboflavin
 I andrysches Syndrom 785
 Lanosterin 658 660
 Laurence Moon Bardet Biedl
 Syndrom 65
 Lebensdauer der Erythrocyten
 774 797
 Leberatrophie 799
 Lebercirrhose 800
 — alkoholische 789
 — anakterische 799
 — cholangiolitische 802
 — und Hypalbuminämie 470
 — Pigment 789
 — posthepatische 718
 — xanthomatöse 802
 Leberglykogen 263
 Leberproben im Plasma 455
 Lecithin
 — Abbau 614
 — Biosynthese in der Fettleber
 636
 — Chemie 613
 — Isolierung aus Organen 613
 — Synthese 623 672
 Lecithinasen 614 615
 Leptospirosen 805
 Leucin 381 417
 Leucoform des Riboflavin 137
 Leukämie
 — lymphatische und Eisenstoff-
 wechsel 853
 — myeloische und Eisenstoff-
 wechsel 852
 Liebermann Burchardsche Reak-
 tion 705
 Lignac Fanconi Syndrom 897
 Lignocerylphingosin 618
 Linsentrübung bei Diabetes 312
 Lipase Rolle bei der Fettresorp-
 tion 590 591
 Lipaemia retinalis 312 601
 Lipämie
 — Beeinflussung durch Heparia
 596
 — Definition 595
 — Klärungsfaktor 596
 — postprandiale 595 596
 Liponeurinpyrophosphat 147
 Lipodystrophie 83
 Lipolide
 — Bestimmung einzelner Prak-
 tionen 622 623 626
 — Elektrophorese 623 624
 — Nomenklatur 611 612
 — Transport im Plasma 630
 — Umsatz 626
 Lipopeptide 625
 Lipophilie 65
 α Liponsäure 147 148
 — bei Diabetes 223
 Lipoproteine 462 621 711 712
 770 797
 — bei Arteriosklerose 676
 — Isolierung nach Cohn 625
 — bei Myelom 480
 — Ultrazentrifugierung 674
 Lipoitol 617
 Lipothiam npyrophosphat 147

Lipotrope Substanzen 635 636
 — des Pankreas 255
 Lithiasis 802
 Lithocholsäure 693 703 706 707
 Long Insulin 344
 low salt syndrome 988
 Lumichrom 136
 Lumiflavin 136
 Lupus erythematodes 829
 — und Plasmaproteine 469 473
 Luxuskonsumption 42
 Lymphatische Leukämie und
 Eisenstoffwechsel 853
 Lysin 391 437
 Lysolecithin 614
 Lysolecithinase 614

M

Macroglobulinämie 484 830
 Magersucht
 — Definition 77
 — Klinik 78
 — Pathogenese 77 78
 — psychische Veränderungen
 79
 — Therapie 83 84
 — Wasserretention 79
 Magnesiummangeltetanie 909
 Magnesium im Serum 917
 Magnes umstoffwechsel 918
 Malaria
 — hämoglobinurische 800
 — Hämolysen 789
 Mal de la Rosa 127
 Maligner Exophthalmus 202
 Malonathemmung 132
 Marchiafava Bichelsche Krank-
 heit 798
 maturity onset diabetes 248
 Mauriac Syndrom 317 357
 Medulläre Hyperplasie 783
 Meibische Oberflächenformel 82
 Megaloblasten 783
 Meibinabschaden 80
 Melanin 439 799
 Melanurie 439
 Mercaptoenzym bei Diabetes
 223
 2 Mercaptoimidazol 181
 Mesencephaler Fehlleistungs-
 diabetes 293
 Mesobilan 779
 Mesobilen 745
 Mesobiliden 745
 Mesobilifuscin 747 782 802 803
 Mesobilileukan 747 782
 Mesobilipurpurin 754
 Mesobil rhodin 743 745
 Mesobilrubin 744 745 753 794
 779 780 781
 Mesobilrubin k-(künstliches)
 744
 Mesobilrubinogen 745 746 747
 756 779 780 781 782 800
 Mesobilritin 743 745
 Mesobilverdin 743 745 754
 Mesobilviolon 743 745
 Mesocholestin 754
 Mesoporphyrin 726 727 781
 762
 Metacortocolder Diabetes 753
 263
 Metagastrieller Diabetes 263
 Metahormonaler Diabetes 253
 Metahypophysärer Diabetes 252
 253 268 271 274

Antivitaminen π bei den einzel-
nen Vitaminen
Apantothemose 166
Apath 865
Aplastische Anämie 743
— und Eisenstoffwechsel 854
Apo ferritin 199
Appetit 63
Appetitregulierung 63 64
Asparinsäure 530
Arbeit Calorienbedarf 53
Arginin 116 429 410 412 430
Argininbernsteinsäure 412
Arboflavinose experimentelle
141 142
— Klinik 142ff
Arsenochol 636
Arterien 413 438
Arteriosklerose 61
— und Diabetes mellitus 306
— Rolle der Lipide 675 676
Arthritis 565
Arylsulfonylharnstoffderivate
249
Arzneimittelrhythmus 379
Asparaginsäure 418 419
Atemungsarbstoff Pufferfähig-
keit 773
Atemungsfermente 97
— Mangel 112
Atemungsfunktion 113
Atemungskette 773
Atemungskettenphosphorylie-
rung 100
— Entkopplung 102 114
— und Mitochondrien 101 101
Austrocknung & Dehydratation
bzw. Wasserverlust
Autohämolyse 798
Avitaminosen π bei den einzel-
nen Vitaminen
Azotämie prärenale 971

B

Bacillus verrucosus 776
Barbitursäure 251 511 542
— Vergiftung 789
Basidomycota 200
Basidomycota Krankheit & Hy-
perthyreose
Baustoffwechsel 11
Bence Jones-Protein 48
Berechnung
— Gesamtstoffwechsel 16 17
— des verbrannten Nahrungs-
gemisches 17
Beri Beri 146
— Klinik 154
Bernsteinsäure 421
Betalin 423
Beta Myelom 480
Bicarbonat Dissoziation 940
Bicarbonatsäurebildung 940
Bicarbonat Kohlensäure Quo-
tient 947 949
Bicarbonatresorption 940
— und Kohlendioxid 940 941
— und Alkalose 941 947
Bicarbonatretention 941
Bilanzstickstoff 380
Biliden 743
Bilide Cirrhose Plasmaproteine
470
Biliden 743 745 705
Bilidurin 747 7 6 78 800 803
Bilignese 776

Bil leukan 747 782
Bilirubin 714 742 743 744 745
747 753 773 775 776 777,
780 781 782 800 802 803
804 805
— Bildung 775 776
— Clearance 777
— direktes 755 803 806
— indirektes 755
— posthepatisches 7 7
— prähepatisches 777
— Transport 461
Bilirubinurie 777
Bil rubinsäure 743
Bil rubinsäure 777 802 803 804
Bil truen 743 745
Bil verdin 745 753 757 777
— Bildung 759
Biologische Wertigkeit Eiweiß
körper 379
Biochemie an Kopplung an
endergonen Reaktionen 93
Elaussurevergiftung 118
Elaucht 570
Elaustoffwechsel 918
Elaivergiftung 789
Elaivernährung 477
— Autokatalyse 823
— hereditäre Störungen 458
— Schema 821
Elaivernährung 503
Elaivernährung bei Blutungs-
nebel 828 833
Elaivernährung symptomatische
830
Elaivolumen Bestimmung 913
Elaivernährung 847
— Belastungskurve 254
— und Hyperlipämie 601 604
Elaivernährung bei Diabetes
247
Bohr Effekt 772
Brassicaster 563
Brennwärmen 1277
Brenztraubensäure 115 171 224
231 264 762
— bei Anuramangel 153
— und oxydative Decarboxy-
lierung 149
Bronzedabetes & Hämochroma-
tose
Bullöse Hautveränderung bei
Porphyr 783
Burnett Syndrom 901
Burning Feet Syndrome 165,
166
Butyryl-CoA 162

C

Cadmium Probe 456
Calciferol & Vitamin D
Calcinos & circumscripta 915
Calc nosis universalis 555 916
Calcium
— Ausscheidung 869
— Elweißverbindungen 867 870
— Gehalt von Nahrungsmitteln
866
— Ionisation im Serum 570
— Resorption 866—868
— und Säure Basen-Gleichgewicht 882
— Transport 481
Calorienbedarf 57—54
Calorimetrie
— direkt 25

Calorimetrie gasanalytisch 26
— durch Lavoisier 5
Carbamylasparaginsäure 411
Carbamylglutaminsäure 410
Carbamylphosphat 411 533
Carbämoglobin 735
carbohydrate metabolism index
155
Carbonatapatit 865 878
Carboxyhaemoglobin 735 739,
751
Carboxylase 145
Carboxypolypeptidase 384
4 Carboxyphenylmethansulfo-
säureanhydrid 576
Carcinoid malignes 459
Cardiopin 618
Carotene 658
Carotinoide
— Chemie 656
— Stoffwechsel 688 699
Ceramide 618
Cerebroside 620
— Gehalt von Organen 639
Chemocorticoid 655
Chenodeoxycholsäure 699 702
703 706 708
Chenodeoxycholsäure 441
Chlorid
— intracelluläre Konzentration
939
— Resorption 939
— und Salz Säurebildung 939
Chloridausscheidung 939
Chlorion & Chlorid
Chlorhydrocortison 262
Chlorphenylchlorhydrat 262
Choleämie familiäre 719 801
Cholelithie 704 716 717 718
719
Cholangie 865
Cholangitis 717 801 805
Cholansäure 49
Cholate 711
Cholecystotomie 716
Cholechocyt Verschluss 805
Choleglobin 758 774 776
Cholehämochrom 759
Cholelithiasen 701 711
Cholelithiasis 715 717 719
Cholelithiasis 710
Cholestan 652 696 699 700
Cholestanol 652 696 697
Cholestanon 652
Cholestanon 652
Cholesterin 651 699 706 707,
768 711 714 716
— Abbau 684
— Ablagerung im Gewebe 672
bis 675
— und Arteriosklerose 671
— Ausscheidung 684
— und Gefäßatherome 671
— Gehalt von Nahrungsmitteln
669
— Gehalt von Organen 663 677
— Phosphorolipidquotient 637,
638
— Speicherung 679 680
— im Plasma & Plasmathole-
sterin
— Resorption 660 681
— Umbau in andere Sterine
684 665
— Umwandlung in Gallensäu-
ren 665 666
— Veresterung 712

Oxaleisigsäuresynthese bei Dja
betes 230 238
1° Oxocholansäure 701
Oxyanthranilsäure 441
β-Oxybuttersäure 230
Oxycarbonämie 794
Oxycoprotramethylesterechlor
amin 758
8 Oxychinolin 701
11 Oxykortisol 263
17 Oxykortikosteron 655
Oxydation 95
β-Oxydation 606
α-Oxydation 606
Oxydationen Regulation 103
Oxydation-energie 91
Oxydation gleichung
— Elweß 15
— Fett 14
— Glucose 14
— Harnstickstoff 15
— Stärke 13
Oxyfettsäuren 585
Oxyhämoglobin 734 735 739
740 750, 751 752 771 795
96
— Dissoziationskurve 770 771
Oxyindolesäure 489
Oxykynurenin 440 441
n Oxyphenyläthanolamin 413
p-Oxyphenylbrenztraubensäure
436 437
Oxyprolin 426
Oxypropromethene 47
Oxythiamin 151
5 Oxytryptamin 410
5 Oxytryptophan 442
Oxytyramin 413

P

Pancreas
— Diabetes 234 250
— und Fettresorption 590 591
593 594
— Glucagongehalt 254
— Inseln β Zellen 271 303
— Inseln α Zellen 256 271
272 303
— Insuffizienz 592 593
— Insulinbildung 251
— Kopfreiznerv 710
— Insulingehalt 248 249 252
253
— Lipase Aktivatoren 711
— lipotrope Substanzen 755
— Zelltypen in den Inseln 750
— Zinkgehalt 250 251
Pancræatektomie 250 256
— partielle 252
Pancræatitis
— bei Diabetes 318
— und Hyperlipämie 604
Ianhypopituitarismus 87 790
Pantothenensäure
— Fermente 159
— Mangel 164ff
— Physiologie 159
— Stoffwechsel 161
Papillitis necroticans 315
Paradoxe Acidurie 946
Parahämatin 735
Paramagnetismus 734
Parathormon 887
particulate absorption 590
partition hypothesis s. Vertei-
lungshypothese

Pasteursche Reaktion 110
Pellagra 127ff
— experimentelle 174
— Haut 130
— Herzmuskel 130
— Klinik 131ff
— Leber 130
— und Nebenniere 129
— Tryptophanstoffwechsel 131
— Zentralnervensystem 130
Pempfigus 679
Pentidopent 747
Pepsin 383
Peptidausscheidung 444
Peptidbindung s. Nierengefäß alt
326
Peptide in Organen 390
Peptidsynthese Cofermmente
— darf 397
— und Nucleotide 401ff
Periarthritis 829
Perniziöse Anämie 783 789
— und Eisenstoffwechsel 853
Peroxydase 773 776
Perspiratio insensibilis 41
Pfaunders Hurlers Krank-
heit s. Gargoylismus
Ihasoglobulin akutes 461
Phenacetin Vergiftung 796
Ihenylalanin 381 434
Phlogiston 4
Phlorizin 299
Phosphat
— Aufnahme in die Zelle 766
— Ausscheidung 874
— Ausscheidung und Ausschei-
dung v. n. Aminosäuren und
Glucose 874
— Bilanz und Calciumbilanz 876
— Bilanz und Stickstoffbilanz
876
— Resorption 873
— Stoffwechsel und Insulin 245
— Tetanie 881
— Verbindungen organische
877
Phosphatasen 884
— bei Hyperparathyreoidismus
894
— Wirkung auf Nucleinsäuren
539
— Wirkung auf Nucleotide 539
Phosphatdiabetes 899
Phosphatide s. Phosphorlipide
Phosphatidsäuren 816
Phosphatidylserin 615
Phosphaturie 878 879
Phosphatverbindungen energie-
reiche s. energiereiche Phos-
phatverbindungen
Ihasophorin Nahrungsmitteln 872
Phosphoglyceride Rolle bei der
Fettresorption 589
Phosphokreatin 431
Ihasophorlipasen 614 615
Phosphorlipide
— Abbau 629
— Biosynthese 628 629 634
— Chemie 613ff
— Funktionen 629ff
— Gehalt von Organen 631
— pathologische Veränderungen
im Serum 637
— Synthese 628 629
— Stoffwechsel bei Leberkrank-
heiten 637
— in Zellmembranen 631 632 633

Phosphoribosylpyrophosphat
53 534
Phosphorsäure 706
Ihasophorsäureester Stabilität
gegen Hydrolyse 526
Phosphorylase 258 259
Phenocin 620
Phthalcyanin 736 737
Phyllochinon 98
Ihasophyllol 708
Ihasophyllolcarbonsäure 708
Ihasinsäure 867
Phytosterine 65
Pigmenterbin s. 789
Pigmentin 433
Plättchenfaktor 1 813 82
Plättchenfaktor 2 813 87
Plasma
— Gallenfarbstoffe 754
— Gerinnungsfaktoren 810ff
Plasmacholesterin
— Abhängigkeit vom Alter 860
— Abhängigkeit von der Iose
661 667
— pathologische Verhältnisse
662 663
Plasmaeisen 810
— Gesamteisenbindungsfähig-
keit 842
— bei Krankheiten 812
— Sättigungsgrad 842
Plasmakolloide 621ff
— Normalwerte 622
Plasmalogen 616 617
Plasmaproteine
— Antiseren 456
— Aufnahme in Zellen 394
— Eigenschaften 395
— Fraktionierung durch Elek-
trophorese 455
— Fraktionierung durch Ultra-
zentrifuge 455 462
— Funktionen 395
— Gesamteiweißbestimmung
456
— und Hyperergie 477
— bei Krankheiten 467
— Lebensdauer 393 394
— Vehikelfunktion 460
— bei Viruskrankheiten 456
— Viskosität 482
— als Vorläufer von Organ-
proteinen 396
Plasma Thromboplastin kom-
ponente 816 810
Plasma Thromboplastin Vor-
läufer 819
Plasmavolumen 925
— Bestimmung 928
Plasmozellen
— und Gammaglobulin s. 476
— und Myelom 479
Polioencephalitis haemorrhagica
155 156
Polycythämie 61 793 794
Polypeptidasen 334
P/O Quotient 246
— und Grundumsatz 108
— und Hypo und Hyperthy-
reose 109
Porphyria 706 735 736
Porphyria 765 766 783 787
Iorphobilinogen 750 765 66
69 735 787
Porphyria cutanea tarda 786

- Xanthome, eruptive 600, 602
 —, normocholesterinämische 679
 — der Sehnen 555
 Xanthomzelle 684
 Xanthopterin 518
 Xanthorubin 747, 803
 Xanthosis diabetica 315
 Xanthurensäure 265, 440
 Xanthylsäure 521

 Z
 Zähne Calcium und Phosphat
 stoffwechsel 811

 Zellatmung 91, 99, 111, 112
 — Energiebilanz 104
 —, hormonelle Regulation 108
 — und Kreatinhaushalt 116
 117
 —, maximale Leistungsfähig-
 keit 107
 —, Pathologie 112
 —, Unterschiede zur Glykolyse
 103
 —, Symptome der Störung 115 ff
 — Wirkung des Schilddrüsen-
 hormones 108

 Zellatmung und Zellstruktur 100
 Zellmembran und Hexokinase
 223
 Zellstroma der Erythrocyten
 Anomalien 797
 Zink im Pankreas 250 251
 Zinksulfatprobe 456
 Zuckereubildung s. Glucone-
 genie
 Zuckeroxydation Verminderung
 bei Diabetes 229
 Zuckerwertung 218
 Zymosterin 658 660

Gicht bei Bleivergiftung

- Diagnose 570ff
- Episklerit s 566 f
- Folgekrankheiten
- Geschichte 552 55
- Interkittliche Phas
- und Nephrolithias
- Pathogenese 557ff
- pathologische Anat
- 553ff
- Phlebitis 566 567
- polyarthritische Form
- secundäre 569
- Gichtanfall 563
- Alter bei erstem Au
- 565
- als pischer 565 566
- Auslö ung 563
- Klinik 563ff
- Lokalisation 565
- Gichtnere 567 568
- Gichtperle 555
- Gichttherapie 573ff
- ACTH 575
- allgemeine Maßnahmen
- Colchicin 574 575
- Cortison 575
- Diät 573 574
- Phenylbutazon 575
- Irbroenacid 5 6
- Salicylate 575
- ur coarische Mittel) 5 5
- von Gierische Krankheit 38
- a auch Glykogenspe che
- krankheit
- Glaucum foetalor 269
- Glaucob lin 745
- Glaubin 732 733 740 741 750
- 751 752 759 761 767 776
- 777 793
- Struktur anomalies 790
- Glaubin Insul n 341
- Glomerulonephritis 973
- Therapie 975
- Glomerulosekrose 219 61
- intracapsuläre 313
- Symptomatik 314
- Glucagon 250 254 258ff
- Ausschüttung 258 271
- Gehalt des Pancreas 256
- Glucocortest 258
- Glucokin ne 357
- Glucocortest 219 218 219 220
- 231 235 245 247 262 264
- und Nebennierengrinde 219
- Glucosamin bei Diabetes 23;
- Glucose
- Abbau 231
- Äquivalent des Insul ns 338
- Antagonisten 234
- Aufnahme in die Zelle 218
- 215 247 260
- Belastung 239
- Dauerinfusionen 252
- Oxydation 218 236 245
- 247
- Oxydation und Insulin 243
- pool 229 235 242
- space 242
- Transport 228 238 234
- Antagonisten Insul n 245
- Umsatzzeit 239 241
- Glucose-6-phosphat 221 263
- bei Diabetes 227 275 235
- 236
- Glucose-6-phosphatase 235 238
- 258

Glucose 6 phosphaldehydase *27
Glucoseverwertung 21
— nach Leberströmung 243
— und Nierenkinderenbor
— none 243
— Steigerung durch Insul n
243f
Glucoseur 21 26 260
— Differentialdiagnose 298 299
— bei Thiam mangel 256
Mucronsaurebildung 223
Glutaminsäure 406 425 427
Glutaminsäuredehydrase 224
Glutaminsäure 398
Glutarsäure 444
Glutathion
— B o synthese 397 398
— bei Diabetes 222 223 233
250 64
D Glyceraldehyd 260
Glycerophosphat 260
Glycin 118 414 430 709 760
761 762 774 786
Glycocholsäure 93 712 713
Glycoam n 420
Glycooxycholester 713
Glykogen
— Gehalt der Leber bei Alloxan
diabetes 237
— Biosynthese 258
— Glykogenolyse und Insulin 243
Glykogenolyse 236 243 248 258
Glykogenspeicherkrankheit 256
258 263
— Formen 385
— Pathogenese 385
Glykolit 219
Glykolite th n 617
Glykolyse 91 111 112
— aerobe 110
— D lanz 100
— Energielieferant 104
— L actat e d e zur Zellatmung
107
Glykoneogenese 216 227 265 s
auch h luconogene e
— aus Fett 37
Glykoprotein c h m m o d u r e n 221
Glykoprote n 666
Glykosteroid 254 261 263 264
266
— bei Diabetes 297
— und Zuckersstoffwechsel 218
Glyoxal 251
Grossfettsäure 908
Gravidität
— Chlorosenbedarft 53
— und Diabetes 262 318
Grenzkettenlactide 526
grünes Insul dabetes 248
Grundumsatz 757 758
Grundumsatz 757 758
— und Ernährung 36
bei Fettucht 60
und Geschlecht 36
individuelle Konstanz 36
und Jahreszeiten 36
und Klima 36
— und Körperoberfläche 28
— und Krankheiten 97 98
— und Lebensalter 35 36
— und Merkmale 37 38
— normal erde nach Boothby
al 34
— zur wertete nach Fleisch 35
— normal erde nach Harris
d Penedict 27

					103
Grundumsatz	Normalwerte				
(Kinder) nach Lewis et al 3,					
- und P/O Verhältnis 103					
Guan dinderivate bei Diabetes					
357					
Guanidinsäure 116	422	430			
Guanin 518	530				
Guanidoxypyrimidin 5°					
Guanosin 544					
Guanosin 519	520				
Guanosintriphosphorsäure 520					
518					
Guanylsäure 501					
Häm	2	737	40	741	766 68
8,17					
- Abbau 775					
- Bindung des Eisens 737					
- Synthese 747					
Ambilbumin 735					
Amalaminensäure 619					
mat n 732	735	739	"47	750	
751	759	776	789		
matinkiterus 799					
mat alsäure 729	729	744	61		
762					
carboxy erie 729					
Methyläthylmale nim d					
54					
stoid m 776					
toporphyre n 728	731				
nryme 838					
brome 735					
ioblin 734					
729	722	739	57	760	
Lung 67					
sen 737	759				
ermente ■■ 76					
ron alose					
eisenstoffwechsel 819					
teue (primäre) 317	799				
ne 838					
pome 735	739	751	752		
s					
metische 739					
n 732	733	734	735		
o 747	750	751	752		
766	769	770	773		
790	794	795	796		
835					
786	799				
zu Sauerstoff 772					
dentes 793					
750	758	797			
nd Cobalt 769					
nd Kupfer 768					
rbindungen 738					
icrus 735					
schellmochrome					
n 752	793				
754	68	790			
2					
770					
50					
ches 739					
Formen 459					
68	789	"			

Hypothyreose 4
 — Glycerinstoffwechsel 182 183
 — Stoffwechsel 184 185
 — Therapie 188 189
 — nach Thyreoiditis 181
 Hypoxanthin 515 516

I

Idealgewicht 57
 Idiopathischer Diabetes 252
 — 253 254 271 274
 Idiopathische Hypercalcämie 800
 Idiopathische Hyperämie 602
 — 603
 Idiotie amaurotische 644
 Idiopathischer Diabetes 274
 Iktus 718 802
 Iktus
 — acholurische Form 718 800
 — bilirubinurische Form 714
 — cholurische Form 714
 — crasis 718 803
 — gravis in miniature 903
 — hämolytisch 891
 — hämolytisch 714 719 77
 — 789 797 800 804
 — hämolytischer congenitaler 800 801
 — hepatischer 804
 — infektiöser 717 802 803
 — intermittens juvenilis 901
 — katarrhalischer 805
 — kern 801
 — lymphogener 804
 — physiologischer des Neugeborenen 801
 — posthepatischer 804
 — prähepatischer 804
 — streptokokkaler 714
 — verschleht 715 716 789 802
 — 804
 Imbecillitas phenylpyruvica 48
 Imidazolacetaldehyd 429
 Imidazolessigsäure 429
 Imidazolpropioninsäure 428
 Immersion foot 49
 Inaktives Hämoglobin 752
 Inanition und Plasmaproteine 468
 Indirektes Bilirubin 55
 Indol 439 442
 Indoxyl 442
 Indoxylcarboxylsäure 442
 Inaktive Enzyme 220
 Infekt
 — und Fieber 46
 — und Plasmaproteine + 0
 — und Wachstum 54
 Inosinsäure 521 532
 — Biosynthese 532
 Inositolphosphat 617
 Inositolphosphat 617 618
 Insektizid 287
 Inseln 2
 Inselhyperplasie 2 0
 Inselzellen 2 0 363
 Insulin 24211
 — Allergie 250 347
 — Antikörper 250
 — Ausschüttung 250 257
 — Bedarf 58 270
 — Bedarf bei Leberschaden 250
 — Bildung des Pankreas 251
 — und Diabetes 251
 — und Diabetes 251
 — und Diabetes 251

Insulin Einsparung 273
 — Elveidansatz 246
 — und energiereiche Phosphatverbindungen 248 247
 — und Fructosestoffwechsel 249 240
 — Gegenregulationen 254
 — Gehalt des Pankreas 242
 — Glucosetransport 245
 — Hemmung 271
 — und Hexokinase 245
 — Hypoglykämie 242 243 254
 — und Kaliumstoffwechsel 245
 — Lipodystrophie 347
 — Ödem 346
 — und Phosphatstoffwechsel 245
 — im Plasma 270 272
 — Resistenz 220 249 250 259
 — 271 345 346
 — Schock 347 349
 — Selbstbindung 347
 — self limiting effect 254
 — Steigerung der Glucoseoxydation 243
 — Steigerung der Glucoseverwertung 24211
 — Steigerung der Glykogensynthese 243
 — Überempfindlichkeit 248
 — 259 346
 — Wirkung 228 269
 — Insulinase 248 249 253
 — Inhibitor 249
 — Insulin Diabetes 252
 — Insulinismus perniciöser 363
 — Insulin Komplex 336
 — Insulinmangel Diabetes 240 242
 — 248 291
 — Insulin NPH 50 344
 — Interstitielle Flüssigkeitssatzelung 924
 — Bestimmung 925 928
 — Intracelluläre Flüssigkeitssatzelung 925
 — Bestimmung 925 928
 — Elektrolytzusammensetzung 9 5
 — Ionenaustauschtheorie des Elek-trolytbaushaltes 873
 — Iritis diabetica 312
 — Isatin 254
 — Isoalloxanthin 518
 — Isocholesterin 659
 — Isodialursäure 541
 — Isodynamie der Nahrungsmittel 12
 — Insulin 344
 — Iso-ucin 381 418
 — Isoeobillrubinsäure 746
 — Isocovanthol Harnsäure 744
 — Isocotinsäurehydrolyzid 518
 — Isosthenurie 978

J

Jod
 — Bilanz 174
 — chemische Form in der Nah-rung 172
 — Konzentration des organisch-gebundenen im Plasma 47
 — organisch gebundenes im Plasma bei Hypothyreose 174
 — Stoffwechsel 17 193
 — Therapie 66 207

Jod Verbindungen in der Schilddrüse 167
 Jodessigsäurehemmung 23
 Jodgorgosure 167 168
 Jod d
 — Analoga 205
 — Clearance 174
 — Konzentration im Plasma 173
 — Phase 173
 — Verteilung 173
 Jodkreislauf 192
 — bei Hypothyreose 191
 — bei Hypothyreose 180
 — Physiologie 167
 Jodmangelkropf 181
 Jod radioaktives
 — diagnostische Verwendung 178
 — Halbwertszeit 177
 — Stimmkonzentration nach Zufuhr 178
 — therapeutische Verwendung 204 205
 Jodzahl der Fettsäuren 580
 J-Jonon 657
 Juveniler Diabetes 241 249

K

Kälte
 — Gewöhnung 49
 — Krankheiten 49
 Kalium
 — Ausscheidung im Harn 938
 — austauschfähiges 929 930
 — Bindung durch Glykogen und Digitalisaktivität 930
 — Funktion 937
 — intracelluläre Konzentration 936
 — Plasmakonzentration 925
 — 936
 — Resorption 935
 — Kaliummangel Berechnung 965
 — Kaliumstoffwechsel und Insulin 245
 — Kaliumverteilung 973
 — bei Nierenversagen 9 6
 — Kaliumverlust
 — durch Darmsekret 881
 — bei Nierenkrankheiten 961
 — Kalimetastasen 892 915
 — Kardinalstoffe des Körpers 3
 — Katalase 747 770 774 776
 — Katarakt bei Diabetes 227
 — Katalaseoglobin 735
 — Kationen Sparmechanismus der Niere 944
 — Kationenaustauscher Therapie der Kaliumvergiftung 877
 — Keimdrüsenhormone 653 654
 — Kephalline 615
 — Keratin 620
 — Kerikeritus 801
 — Ketonkörper 433
 — Keto- α -aminocarbonsäure 433
 — Keto- β -aminovaleriansäure 426
 — Ketobuttersäure 62
 — Ketocholonsäuren 713
 — Ketoglutarate 406 433
 — bei Anurum angeli 153
 — und oxydative Decarboxylierung 149
 — Keto- β -methylvaleriansäure 418

Metalle Aktivierung der Peptidase 395

Metaplasie myeloische und Eisenstoffwechsel 850
Metaprolactindiabetes 253
Methhrombin 820
Methyroidaler Diabetes 353

Methmalbumin 735 739 775
Methmalbuminämie 797 799
Methmalglobin 734 735 739
750 751 752 753 796 799
Methmalglobinämie 459 791
— congenitale 795
— familiäre 795 796
— toxische 795

Methen 725
Methenbrücke 743 745
Methin 745

Methinbrücke 743 753 54 757
758

Methonin 116 391 420 421
— aktives 422

— Stoffwechsel und Folsäure
— bzw. Vitamin B₁₂ 424

Methylaluminiumimid 799 730
744 761 762 764

Methylthylkartrimid 81 62
a Methylbutyryl-CoA 418
Methylcholanthren 701

a Methylcrotonsäure 659
a Methylcrotonyl CoA 419
Methylcrotonin 818

Methylmaloninimid 731
f Methylmercaptomidazol 206

Methylmethoxyäthylmaleinid 761

N Methylnicotinäureamid 125
Methylpyridat on 606

— im Meth on 423
Methylpurin 818 842

N Methyl 6 pyridon 3-carboxyl
amid 125

Methoxymatoporphyrin 761
Microcholeolus 891

N croton 678
Methsäure 115 231 264
— Bildung 228

Milchtrinker-Syndrom 901
milieu intérieur 84

Milchalkali-Syndrom 901 909
Milksäure-Syndrom 899

Mischsalz 313
Mitochondrien und Atmungskettenphosphorylierung 101

M Mischneranämie 750
Molekularkrankheiten 459

Monosaccharidochrom 758
Monoglyceride

— und Fettresorption 591
— Struktur 584

Monofodyrosin 168 171
Mucin 508

Muskeldenyliensäure a Adrenalin
5-phosphorsäure

Muskelarbeit 43
Mutarotase 229 246

Myeloische Leukämie und Eisenstoffwechsel 850
Myelom 479 830

— und Hypercalcämie 901
— und Hyperparathyreoidismus 895

— und Lipoproteine 489

Myelom Plasmaproteine 479

481
Myelomproteine
— Am nosäuren 491
— Antiseren 481

Myoglobin 747
Myoglobin 747 769 770 776
838

Myonystatische Wirkung des
Somatotropins 69 271

Myosin ovis cans 916
Myxödem a Hypothyreose

Nad san 249 N
Nahrungsfett Einfluß auf Körperfett 587

Nahrungsmittel
— Calciumgehalt 866
— Caloriengehalt 55 56

— Eiweißgehalt 55 56
— Fettgehalt 55 56
— Kohlenhydratgehalt 55 56

— Phosphorgehalt 672
— Vitamine 14
— Wertigkeit 56

Natrium
— Austausch 930
— intracelluläre Konzentration 930 933 936

— im Knochen 934
— Konzentration im Plasma 945 933

— Resorption 933
— Rückresorption 935

Natriumausscheidung
— und Diuretika 958
— und osmotische Diurese 958

— Harn 934
— Schwere 934

Natriummangel 956
— Berechnung 959

Natriumpumpe 934
Nebennierendrüsen 24

— Adenom 269
— und Diabetes 22 292

— und diabetische Acidose 261
— und Nicotinäureamid 129

— Überfunktion 261
Nebularia 516

Necrobiosis lipoidica diabetorum 316
Neoxanthobilrubinsäure 744 747

Nephritis a Glomerulonephritis
Nephrocalcinose 893

Nephrothiasis 3 892
— und Licht 568

Nephrose 716
— und Plasmaproteine 468

— und Plasmaproteine 599
Nephtofin 926

Neuramiasie 619
Neuromuskuläre Erregbarkeit

Quotient 891
Neurospora und Genetik 457

Niacin 125
Nicotinsäure 124 441

Nicotinäureamid 47 98 123
124 518

— Antimetaboliten (Antivita-
mine) 131

— Belastungstest 125
— Physiologie 121

— Stoffwechsel 124 ff
Nicotinsäureamidantidot 4

Nicotinsäureamidantidot 127 ff

Nicotinsäure 125
Nemannsche Krankheit 61 ff

— chemische Befunde 842
— KHK 643 644

Niemann-Pick-Zelle 64
Niere künstliche a Dialyse

extracorporale a Dialyse
Nierenschwäche für Glucose 766

Nierensteine a Nephrolithiasis
Ninhydrin 251

Nitrat 796
Nitrit 796

Nitritvergiftung 794
Nuclein 513 514

Nucleinsäure 537 768 a auch
Deoxyribonucleinsäure und

Ribonucleinsäure
— Abbau 538 ff

— Biosynthese 531 ff
— Einbau von Basen Nucleo-
tiden und Nucleotiden 535

538
— und Proteinbiosynthese 400
— Verdauung 540

Nucleinstoffwechsel
— Geschichte 513 514

Nucleoside 535 537
— Austauschreaktionen 536

— Biosynthese 536
— Struktur 519 520

Nucleosidase 536
Nucleotidase 539

Nucleotide 537
— der Deoxyribonucleide 521

— und Proteinbiosynthese 401 ff
— im Plasma bei Gicht und

Leukämie 545
— Stereochemie 519

O

Oberflächenenergie des Grund-
umsatzes 25

Odenbildung
— und Aldosteron 955

— und Herzversagen 964
— und Hypoproteinämie 983

— und Nebennierendrüsen
steroidale 985

— und Salzregulation 964
— und Starkeigenschaften 983

— und Salzgleichgewicht 983
Olsäure 546

Oestradiol 653
Oestriol 653

Oestrogene 673
Oestron 653

Oligophrenia phenylpyruvica
436

Oligurie 972
Oxyproton 728

Oxyprotoncarbonsäure 725
Organproteine-Synthese 399

Ornithin 116 410 430 431
Orotidin 5-phosphat 531

Orotidsäure 411 517 533
— Biosynthese 533

— Einbau in Ribonucleinsäure
537

Osmolare Clearance a Clearance
osmolare

Osmoreceptoren 951
Osmose 946
Ostomalacie 912

Osteomorphophtisie 897
Osteoporose 912

Porphirie

- akute 785 786 787
- chronische 786
- congenitale 783 787
- cutane des Erbschens 786
- gemischte 786
- uroporphyrin 748 749 752 766
- 751 787

- Biosynthese 760 ff
- endogene 69
- Gehalt der Erythrocyten 82

- Metall Komplex 737
- Synthese 788
- uroporphyrin 783 785 789
- symptomatische 788

- Hepatisches Bilirubin 777
- Posthepatitis Cirrhose 718
- Postoperative Fetanie 896
- I P Faktor 123

- Ikterus diabetisches 322
- Prähepatitisches Bilirubin 777
- Prednison 260
- Prednison 260
- Probenecid 578

- Prohormon 816
- Progesteron 239 634
- Prothetin 263 277
- Prolin 422 432

- Promesol fuscina 747 787
- Propendipent 747 757 775
- 890

- aus E. bilirubin 747
- Propertin 478
- I rationsäure 782
- Propylthiouracil 206
- I rtohämia 783

- I rtoporphyrin 26 728 730
- 733 742 752 757 761 765
- 756 787 778 789 789

- freies 769
- Spectrum 749
- Synthese 731

- Frostatacinom 830
- Frostata und Fibrinolyse 825
- I rotaminsynthese 403 404
- I rotamin Zink Inzul n 840

- protein anabolic effect 269
- protein catabolic effect 264
- Protein

- Halblebenszeit 392
- im Plasma s. Plasmaproteine
- Umformung 403
- Proteinase 393

- Proteinbiosynthese
- Abhängigkeit von Amino-
- säuren 398
- bei Diabetes 245 24

- und Gene 457
- und Nucleinsäuren 400
- Ordnung der Peptide 399
- und Ribonucleinsäure 643
- Prothrombin 816

- Prothrombinase 809
- Prothrombinmangelkrankheiten 827
- Protonen A 147

- Provitamin D 885
- Pseudohämoglobin 759
- Pseudoherpeticus semini-
- nilus 634

- Pseudohypoparathyreoidismus 803 804
- Pseudoperitonitis diabetica 326
- Psychotin 619
- Pteridine 319
- Pterine 515

Pufferfähigkeit des Atmungs-
farbstoffes 773

- Pufferung der Körperflüssigkei-
- ten 913
- Purin 515 516
- Purine

- Abbau 541
- amphotere Natur 515
- Ultraviolettabsorption 515
- Purinhexoside 520

- Purinnucleoside 541
- Purinribotide Biosynthese 537
- Puromycin 520
- Purpura

- cryoglobulinaemia 483
- und Hypergamma globulina-
- mie 474
- Pusey Johnstones Krank-
- heit s. Schüller-Christian-
- sche Krankheit

- Putrescin 432
- Pyelonephritis und Diabetes 315
- Pyridincofermente 122 123 122

- 519 s. auch Coenzyme I II
- und III Diphosphopyridin
- nucleotid und Triphosphor
- pyridinnucleotid

- Abbauprodukte 123
- Funktion im Stoffwechsel
- 124 127
- Ultraviolettabsorption 823

- Pyridincofermente 97 121
- Pyridinamochrom 758
- Pyridinnucleotide s. Pyridinco-
- fermente

- Pyridoxalphosphat 262
- Pyridoxin 769
- Pyridoxinmangel 265
- Pyrimidin 517

- Pyrimidine
- Abbau 541 542
- Stoffwechsel und Hararstoff
- cyclus 411

- Pyrimidinnucleotid Biosyn-
- these 533
- Pyritiamin 151

- Pyrrolcarbonsäure 432
- Pyrromethen 735 737
- Metallderivate 75

R

- Rachitis 908
- Histologie 910
- Radium Stoffwechsel 919
- Ranzigwerden der Fette 587
- Rastimon 449

- von Recklinghausensche Krank-
- heit 890
- Redoxpotential 96
- und freie Energie 97

- der Gene 227 233
- von Thyroxin 109
- Redoxprozesse 96
- Redoxsysteme 96

- Refraktionsanomalien bei Dia-
- betes 312
- Regulation der Körpertempera-
- tur

- chemisch 42
- physikalisch 42
- Reizglucosurie extrinsuläre 298
- Renale Acidose

- idiopathische Form 393
- tubuläre 980
- Renaler Diabetes 798

- Renale Interkalkörperchenhyper-
- plasmie 896
- Renale Ostitis fibrosa generali-
- sata 897

- Renale Rachitis 897
- Renaler Zwerchbruch 897
- Resorption s. bei den einzelnen
- Substanzen

- Respiratorische Acidose s. Acid-
- dose
- Respiratorische Alkalose s. Alka-
- lose

- Respiratorischer Quotient 16
- Retentionshyperphämie 598
- Retinulocysten 768 792
- Retinopathie 219 261 262

- diabetische 310
- Retraction 826
- Retractionenzym 813 827
- Rheumatismus nodosus 555 556

- Rhodopsin s. Sehpurpur
- Riboflavin 157
- Antimetaboliten (antivitamin-
- ne) 139

- Belastungstest 144
- Leucoform 13
- Phycologie 155 ff
- Riboflavinmangel 140 ff s. auch
- Arboflavinose

- Ribonuclease 339
- Ribonucleinsäure 527 530 53
- s. auch Nucleinsäuren
- analytische Degradation 576
- 577

- bei Diabetes 297
- Einbau von radioaktivem
- Phosphat 338
- elektrometrische Titration
- 525

- Molekulargewicht 524
- und Proteinsynthese 543
- Strukturmodelle 528
- Verzweigungen 527 53
- als Virusbestandteil 344

- Ribosephosphat 227
- Ribose 5-phosphat Biosynthese
- 534
- Risenswuchs bei Diabetes 269

- Rubens diabetica 316
- Ruckfalltheorie der Alters-
- genes 805
- Ruckresorption

- fakultative 930
- obligatorische 930

S

- Sättigung 63
- Säure-Basen Gleichgewicht 343
- s. auch Wasserstoffionenkon-
- zentration

- salt losing nephritis 978
- Salzmannsches Syndrom 988
- Salzverhindernde Nephrit 98
- Sandmeyer-Diabetes 252

- Sauerstoff
- Aufnahme 74
- Mangel 113
- Verbrauch 74
- Verbrauch bei Hypothyreose
- 150 195

- Schilddrüse
- Clearance 192
- Jodaufnahme 170 173
- Jodifizierung 170
- Jodkristall auf 167

